

DIE OSTEOPATHIE BEI HYPERTHYREOSE

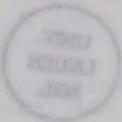
Wolfgang Engelhardt

1976

Aus der I. medizinischen Klinik
der Universität München
Kommissarischer Direktor: Prof.Dr.H.J.Karl

DIE OSTEOPATHIE BEI HYPERTHYREOSE

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von
Wolfgang Engelhardt

aus
Hamburg

1976

Mit Genehmigung der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. L. Raith

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H.J. Karl

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 20.7.1976



DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

Inhaltsverzeichnis

1.	<u>Einleitung</u>	1
2.	<u>Häufigkeit</u>	2
3.	<u>Symptomatologie</u>	3
4.	<u>Erkrankungsalter</u>	4
5.	<u>Geschlechtsverteilung</u>	5
6.	<u>Radiologische Befunde</u>	6
6.1	<u>Röntgenuntersuchungen verschiedener Skelettregionen</u>	7
6.2	<u>Knochendichtemessungen an der oberen Extremität</u>	9
6.2.1	Messung von Knochendichte und -dicke am Fingerknochen mit einem ^{125}J -Profilscanner	9
6.2.2	Messung der Knochenmineralkonzentration am distalen Radiusende und am Os metacarpale III bei behandelten und unbehandelten Patienten mit Hyperthyreose	10
6.2.3	Messungen der Knochenmineralkonzentration 1 und 8 cm proximal des distalen Radiusendes	14
6.2.4	Veränderungen der Kortikalisstruktur am Mittelhandknochen	15
6.2.5	Veränderungen der Kortikalis am Os metacarpale II nach Einnahme von Schilddrüsenhormonen bei euthyreoten Frauen nach der Menopause	17
7.	<u>Histopathologische Befunde</u>	18
7.1	<u>Ergebnisse der Sektionen</u>	18
7.2	<u>Beckenkammbiopsien</u>	24

7.2.1	Das Verhältnis Osteoblasten/Osteoclasten auf 100 mm Bälkchenumfang	24
7.2.2	Knochenresorption und Knochenneubildung im mikroradiographischen Bild	26
7.2.3	Das Osteoid	27
7.2.4	Die Relation zwischen aktiven Osteoblasten und Gesamtosteoid	28
8.	<u>Parameter des Knochenstoffwechsels</u>	30
8.1	<u>Calciumstoffwechsel</u>	30
8.1.1	<u>Das Calcium im Serum</u>	30
8.1.1.1	Das Gesamtcalcium im Serum	30
8.1.1.2	Das ionisierte Calcium im Serum	34
8.1.1.3	Die Reaktion des Serumcalciums auf intravenöse EDTA-Belastung	36
8.1.1.4	Einfluß der Therapie der Hyperthyreose auf das Serumcalcium	36
8.1.1.5	Hypocalcämie nach Schilddrüsenresektion	37
8.1.1.6	Therapie der Hypercalcämie	41
8.1.2	<u>Die renale Calciumausscheidung</u>	45
8.1.2.1	Die Calciumausscheidung im 24 h Urin	45
8.1.2.2	Das Verhältnis Calcium-/Kreatinin-ausscheidung im Urin	48
8.1.2.3	Die prozentuale Calciumretention im intravenösen Calciumbelastungstest	49
8.1.2.4	Die prozentuale renale Calciumreabsorption und der renale Calciumclearance vor und nach Therapie mit Neo-Mercazol	51
8.1.3	<u>Radiocalciumkinetik</u>	53
8.1.3.1	Intestinale Calciumresorption	53
8.1.3.2	Fäkaler Verlust von endogenem Calcium	53
8.1.3.3	Der Calciumpool	53
8.1.3.4	Die Calciumakkretionsrate	56

8.1.4	<u>Calciumbilanz</u>	56
8.1.5	Der Einfluß von Schilddrüsenhormonen auf Parameter des Calciumstoffwechsels von Gesunden	61
8.2	<u>Phosphatstoffwechsel</u>	62
8.2.1	<u>Das Serumphosphat</u>	62
8.2.1.1	Serumphosphat vor Therapie der Hyperthyreose	62
8.2.1.2	Serumphosphat nach Therapie der Hyperthyreose	63
8.2.1.3	Serumphosphat bei Hyperthyreose und gleichzeitigem Hyperparathyreoidismus	64
8.2.1.4	Serumphosphat bei Hypercalcämie	64
8.2.2	<u>Die renale Phosphatausscheidung</u>	64
8.2.2.1	Der Phosphat-Exkretionsindex (PEI)	64
8.2.2.2	Die Reaktion des PEI auf orale Phosphatbelastung	65
8.2.3	<u>Die Phosphatbilanz</u>	67
8.2.4	Die Radiophosphoraufnahme des Knochens in vitro	68
8.3	<u>Das Plasmacalcitonin</u>	70
8.4	<u>Die Hydroxyprolinausscheidung</u>	71
8.4.1	Ausscheidung im 24 h Urin	72
8.4.1.1	Absolutwerte	72
8.4.1.2	Ausscheidung bezogen auf die Körper- oberfläche	72
8.4.2	Ausscheidung in tagsüber gewonnenen Urinproben bezogen auf die Kreatininaus- scheidung	73
8.4.3	Beziehung zwischen Schilddrüsenfunktion und Hydroxyprolinausscheidung	74
8.4.4	Beziehung zwischen Hydroxyprolinausscheidung und anderen Laborwerten	75
8.4.5	Wirkung der Therapie der Hyperthyreose auf die Hydroxyprolinausscheidung	75

8.5	<u>Alkalische Phosphatase</u>	76
8.5.1	Serumaktivität vor Therapie der Hyperthyreose	77
8.5.2	Einfluß der Therapie auf die Serumaktivität	78
8.5.3	Isoenzymuntersuchungen: Untersuchungen mit Enzymhemmung durch L-Phenylalanin und mit Hitzeinaktivierung	80
8.5.4	Alkalische Phosphatase und Leberfunktion bei Hyperthyreose	81
9.	<u>Therapie</u>	93
10.	<u>Prognose</u>	83
11.	<u>Zusammenfassung</u>	86
12.	<u>Literaturverzeichnis</u>	89

Lebenslauf

1. Einleitung

=====

Bei Patienten mit Hyperthyreose können Symptome von Seiten des Skeletts auftreten, wie z.B. Knochenschmerzen besonders im Wirbelsäulenbereich, Deformationen, Frakturen nach leichten Traumen und Spontanbrüche. Diese Erkrankung des Skelettsystems ist bisher unter verschiedenen Namen beschrieben worden, wie thyreo-toxische Osteopathie, Osteopathie bei Hyperthyreose oder Osteoporose bei Hyperthyreose. Daß ein kausaler Zusammenhang zwischen Schilddrüsen- und Knochenerkrankung besteht, ist anhand der Stoffwechselveränderungen nicht zu leugnen; die Abgrenzung vom physiologischen Altersabbau ist nicht immer leicht.

Größere Untersuchungsreihen, die gleichzeitig morphologische, radiologische und Stoffwechselveränderungen berücksichtigen und in denen die Ergebnisse statistisch untermauert sind, gibt es bisher nicht. Es wurden aber zahlreiche Arbeiten über einzelne Aspekte des Knochens und seines Stoffwechsels bei Hyperthyreose veröffentlicht.

In der vorliegenden Arbeit sollte deshalb das bisher bekannte Wissen über diese Erkrankung zusammenhängend dargestellt werden, um folgende Fragen zu beantworten:

1. Wie häufig ist eine manifeste Osteopathie bei der Hyperthyreose und wie oft führt sie zu Symptomen?
2. Welche Rolle spielen hierbei Alter und Geschlecht?
3. Ist der Knochen bei der Hyperthyreose verändert, auch wenn keinerlei Symptome von Seiten des Skeletts bestehen?
4. Sind einzelne Parameter des Knochenstoffwechsels bei Hyperthyreose verändert?
5. Ist die Osteopathie bei Hyperthyreose rückbildungsfähig?

2. Häufigkeit

=====

Die "Osteopathie bei Hyperthyreose" ist bisher kein genau definiertes, an den Nachweis durch bestimmte Untersuchungsmethoden gebundenes Krankheitsbild. Nur so ist wohl zu erklären, daß die Angaben über die Häufigkeit der Erkrankung bei Hyperthyreosepatienten zwischen 5 % und 50 % schwanken.

Ziemlich eindeutig sind die Zahlen über die Häufigkeit von Symptomen (Schmerzen, Frakturen). Sie schwanken zwischen 7 % und 15 % (MEGLIOLI 864), LAAKE (55)).

Die Häufigkeitsangaben über positive radiologische Befunde differieren wesentlich stärker. Bei der Beurteilung von Röntgenbildern auf Osteoporose kommt KLEIN (52) auf 4,5 % (n = 360), MEGLIOLI (64) auf 7 % (n = 215), DAMBACHER u.Mitarb. (14) auf 6 % (n = 16), LANGER (59) auf 46 % (davon jedoch nur bei 16 % ausgeprägt) (n = 19), CLERKIN u.Mitarb. (10) auf 40 % (n = 15) und LAAKE (55) auf 41 % (n = 17). Bei densitometrischen Untersuchungen an der oberen Extremität geben GREHN u.Mitarb. (33) eine Häufigkeit subnormaler Werte von 52 % an (n = 54). Nach Bereinigung um den Prozentsatz pathologischer Werte bei der Kontrollgruppe seien 25 % der subnormalen Werte auf die hyperthyreote Stoffwechsellaage zurückzuführen. MEEMA u. SCHATZ (63) fanden bei 56 % ihrer Patienten eine deutliche Strukturauflockerung der Fingerkortikalis (n = 23).

Auch bei den histologischen Untersuchungen differieren die Häufigkeitsangaben stark. Aussagen über Knochensubstanzmenge wurden kaum gemacht sondern es wurde meist das Verhältnis von Knochenabbau zu Knochenanbau beurteilt. DAMBACHER u.Mitarbeiter (14) fanden bei 10 % der untersuchten Hyperthyreosepatienten einen relativ erhöhten Abbau (n = 20); JOWSEY (47) gibt 33 % an (n = 6), ADAMS u.Mitarbeiter (1) 56 % (n = 7).

3. Symptomatik

=====

Die Symptome der Osteopathie bei Hyperthyreose unterscheiden sich, abgesehen von den gleichzeitig bestehenden Zeichen der Schilddrüsenüberfunktion, nicht von denen anderer generalisierter Knochenerkrankungen. Der Befall des Stammskelettes steht allerdings im Vordergrund.

MEGLIOLI (64) fand unter 215 Hyperthyreosepatienten 15 (7 %), die gleichzeitig eine Osteopathie hatten. Als häufigstes Symptom traten Verformungen der Wirbelsäule (87 %) auf, dann folgten Knochenschmerzen (66 %), traumatische (33 %) und Spontanfrakturen (40 %). Eine Übersicht über die häufigsten Lokalisationen der Skelettbefunde gibt die folgende Tabelle 1.

Symptom	Lokalisation	Anzahl der Fälle (Prozent)
Schmerzen:	Rücken und Wirbelsäule	7 (47 %)
	Thorax	3 (20 %)
	Schädel	2 (13 %)
	ganzes Skelett	2 (13 %)
Frakturen:	Wirbelsäule	3 (20 %)
	Radius	2 (13 %)
	Humerus subcapital	2 (13 %)
	Oberschenkel	1 (7 %)
	Schenkelhals	2 (13 %)
	Rippen	2 (13 %)
	Femur	1 (7 %)
	Hand	2 (13 %)
	Unterschenkel	1 (7 %)
	Fersen	1 (7 %)
Verformungen d.	Skoliose	5 (33 %)
Wirbelsäule:	Kyphose	8 (53 %)
	Lordose	2 (13 %)
	Fisch- und Keilwirbel	7 (47 %)

Tab.1: Lokalisation der Skelettbefunde bei 15 Patienten mit Osteopathie bei Hyperthyreose (nach MEGLIOLI (64))

Unter 360 von KLEIN (52) beschriebenen Hyperthyreosepatienten klagten 9 % über Rücken- und Hinterhauptschmerzen. Die Hälfte von diesen zeigte röntgenologisch vermehrte Strahlendurchlässigkeit von Wirbelkörpern und -bögen, Wirbelkompressionen und beginnende Fischwirbelbildung.

Drei (15 %) von 20 Patienten, die von LANGER (59) untersucht wurden, klagten über Rücken- und Beckenschmerzen.

Bei LAAKE (55) hatten sich zwei (12 %) von Hyperthyreoten, Frakturen an Wirbeln und Rippen zugezogen, ohne daß ein schweres Trauma vorangegangen wäre. Auch bei den von DOYLE (19) und von ZWEYMÜLLER und JESSERER (84) vorgetragenen Einzelfällen führen die Symptome von Seiten der Wirbelsäule.

Von keinem der zitierten Autoren wird angegeben, wie weit die von ihnen untersuchten Gruppen in ihrer Altersstruktur repräsentativ für die Gesamtgruppe aller Patienten mit Hyperthyreose sind. Nimmt man einmal an sie seien es (bei LANGER sind 65 %, bei LAAKE 41 % unter 50 Jahre alt), so läge die Häufigkeit einer klinisch manifesten Osteopathie bei Hyperthyreose zwischen 7 % und 15 %.

4. Erkrankungsalter

=====

Von den 23 in der Literatur beschriebenen Patienten mit ausgeprägten Skelettsymptomen und röntgenologisch schwerer Osteoporose waren alle älter als 40 Jahre und 20 (87 %) älter als 55 Jahre (MEGLIOLI (64), ZWEYMÜLLER u. JESSERER (84), LANGER (59), LAAKE (56), DOYLE (19)). Eine klinisch manifeste Osteopathie mit Knochensymptomen dürfte somit vor dem 40. Lebensjahr sehr selten sein.

Andererseits zeigen radiologisch-densiometrische Untersuchungen an verschiedenen Punkten der oberen Extremitäten auch bei jüngeren Patienten (20 bis 40 Jahre) gegenüber Kontrollpersonen

deutlich verminderte Werte von Spongiosa- und Kompaktadichte (GREHN u.Mitarb. (33), FRASER u.Mitarb. (27), MEEMA u. SCHATZ (63)).

Bioptische Knochenuntersuchungen mit eindeutiger Atlerszuordnung des Ergebnisses sind nur bei über 40 Jahre alten Patienten vorhanden. Aber bei der Sektion jüngerer Hyperthyreosepatienten (14 bis 40 Jahre) fanden sich genauso eindeutige und schwere Umbauvorgänge im Knochen, wie bei den älteren Patienten der gleichen Untersuchungsreihe (MARTOS (61)).

Auch schwere Veränderungen des Calciumstoffwechsels wie Hypercalcämie, Hypercalcurie und negative Calciumbilanz sind in allen Altersstufen zu finden (TWY CROSS u.Mitarb. (76), KLEEMANN u. Mitarb. (51), PARFITT u. DENT (71). MICHIE u.Mitarb. (65) fanden in der Gruppe der 20- bis 30jährigen die höchste Neigung zu Hypocalcämie nach subtotaler Schilddrüsenresektion bei Hyperthyreose.

Die bisher vorliegenden Ergebnisse lassen darauf schließen, daß der Knochenstoffwechsel bei allen Altersgruppen verändert ist und daß auch die Verminderung der Knochensubstanz alle Altersstufen betrifft. Klinisch manifest wird die Erkrankung aber in erster Linie bei Patienten über 40 Jahre.

5. Geschlechtsverteilung

=====

Bei den Hyperthyreosepatienten liegt die Relation Männer zu Frauen etwa bei 1 : 6 (WALTER (81)). Aus diesem Grunde sind die Frauen auch in den meisten Untersuchungsreihen zahlenmäßig wesentlich stärker vertreten als die Männer. Zum anderen ist die postmenopausale Osteoporose bei Frauen eine relativ häufige Erkrankung. So mag der Eindruck entstehen, daß bei Hyperthyreose eine Osteopathie bei Frauen häufiger sei als bei Männern.

Die einzige größere Untersuchungsreihe, bei der die Geschlechtsverteilung berücksichtigt wurde, stammt von MONITZ u.Mitarb.(67). 32 Frauen und 5 Männer bei denen der Mineralsalzgehalt des Calcaneus im Schnitt gegenüber der Kontrolle deutlich vermindert war, zeigten im Grad der Abweichung von der Norm bezüglich des Geschlechts keinen Unterschied.

Ansonsten finden sich über die Geschlechtsverteilung in der Literatur keine Angaben, die durch größere Untersuchungsreihen belegt wurden.

Schwere Mineralstoffwechselstörungen treten in der gleichen Intensität bei Männern wie bei Frauen auf. Das gleiche gilt auch für den Befund einer herabgesetzten Schattendichte des Skelettes.

Unter den 23 in der Literatur beschriebenen schweren Osteopathien (59, 64, 55, 19, 84) finden sich drei Männer, die in ihrem Alter (42 bis 45 Jahre) deutlich tiefer lagen als die Frauen (alle über 60 Jahre). 20 zu drei entspricht mit 1 : 6,7 etwa dem oben angegebenen Sexualquotienten für die Hyperthyreose. Allerdings ist dies kein exakter statistischer Wert.

Aus den bisher vorliegenden Befunden läßt sich ableiten, daß die Geschlechtsverteilung der Osteopathie bei Hyperthyreose am ehesten dem Sexualquotienten der Hyperthyreose entspricht und keins der Geschlechter bevorzugt betroffen wird.

6. Radiologische Befunde

=====

Das Patientengut, von dem radiologische Untersuchungsergebnisse vorliegen, ist sehr inhomogen, ebenso die Auswahlkriterien, die Indikationsstellung für die Untersuchung, das Alter und die Methoden. Zum einen finden sich Patienten die wegen klinischer Erscheinungen einer Osteopathie einer Röntgenuntersuchung zugeführt wurden, zum anderen gibt es größere Untersuchungsreihen

unselektionierter hyperthyreoter Patienten, bei denen verschiedene Körperregionen geröntgt wurden. Die Schwierigkeit beim Röntgenbild liegt darin, daß es zum Nachweis geringer Verschiebungen in der Menge der Knochensubstanz nur wenig geeignet ist, da es nur bei einem Knochensubstanzverlust von über 30 % positive Befunde liefert.

Bessere Ergebnisse konnten durch Schwächungsmessungen von Röntgen- oder γ -Strahlen erzielt werden, die an definierten Punkten (meist der oberen Extremität) vorgenommen wurden. Auch Vergleiche mit Körpern definierter Röntgendichte erbrachte für eine Quantifizierung verwertbare Resultate. Eine Arbeitsgruppe fand gehäufte Veränderungen der Feinstruktur der Kortikalis am Mittelhandknochen. Teilweise wurden die Patienten nach Abschluß der Therapie nachuntersucht. Eine Arbeit beschäftigt sich mit den Folgen von Thyreoidea sicca - Gaben bei Euthyreose (15).

6.1 Röntgenuntersuchungen verschiedener Skelettregionen

MEGLIOLI (64) fand bei 15 (7 %) seiner 215 Hyperthyreosepatienten Veränderungen im Sinne einer Osteoporose. Es waren 14 Frauen und ein Mann, Alter 56 bis 71 Jahre. Fünf dieser Patienten zeigten röntgenologisch eine leichte, sechs eine schwere und vier eine sehr schwere Osteoporose mit Spontanfrakturen von Wirbeln, Rippen und Extremitätenknochen sowie Keil- und Fischwirbelbildungen mit Deformation der Wirbelsäule.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt auch KLEIN (52) der bei 32 (9 %) von 360 Hyperthyreoten eine Skelettsymptomatik fand, die zur Durchführung von Röntgenaufnahmen veranlaßte. Von diesen Patienten bot die Hälfte (4,5 %) eine vermehrte Strahlendurchlässigkeit von Wirbelkörpern und -bögen im Sinne einer Osteoporose, teilweise mit Auflösung der Randstrukturen, Wirbelkompressionen und beginnender Fischwirbelbildung. Die Patienten waren alle älter als 50 Jahre, im Durchschnitt 62 Jahre alt. Dreimal fanden sich auch bei jüngeren Patienten ohne Rückenschmerzen "eindrucksvolle Veränderungen" an der Wirbelsäule.

DAMBACHER u.Mitarb. (14) fanden unter 16 Patienten (acht Männer und acht Frauen, Durchschnittsalter 46 Jahre, Hyperthyreose unterschiedlicher Dauer und Schwere) bei einer Beurteilung von Aufnahmen von Lendenwirbelsäule, Calcaneus, Hand, Schädel und Lamina Dura der Schneidezähne durch mehrere Röntgenologen nur bei einer 70jährigen Patientin (6,25 %) eine geringgradig herabgesetzte Schattendichte des Skeletts.

LANGER (59) untersuchte 19 Patienten mit Hyperthyreose (Alter zwischen 14 und 80 Jahren). Beurteilt wurden Aufnahmen von Becken und Wirbelsäule sowie bei einigen Schädel und Hände. Eine Osteoporose fand sich bei 8 Patienten (46 %), jedoch war diese nur bei drei Patienten (16 %) ausgeprägt und generalisiert. Diese drei (Alter 78, 67, 67 Jahre) klagten auch über Knochenschmerzen. Alle Patienten mit radiologischen Veränderungen waren älter als 45 Jahre.

CLERKIN u.Mitarb. (10) ließen von 15 Hyperthyreoten (davon 14 Frauen) Röntgenaufnahmen des gesamten Skelettes anfertigen. Das Alter der Patientinnen lag zwischen 19 und 44 Jahren (mit Ausnahme dreier postmenopausaler Frauen). Diese drei und drei weitere Patientinnen zeigten folgende Veränderungen an den Lendenwirbeln: Dichteverlust, vermehrte vertikale Streifung und Betonung der Endplatten. Bei zwei Patientinnen fiel ein Dichteverlust der Fingerknochen auf. Sonst wurden keine anderen Skelettläsionen, Hinweise auf Ostitis fibrosa oder Osteomalazie gefunden. Auffällig war, daß gegenüber den anderen Hyperthyreoten diejenigen mit radiologischen Skelettveränderungen im Urin weniger Calcium ausschieden, nach intravenöser Calciumgabe eine höhere Retention zeigten und durchschnittlich niedrigere Serumcalcium und -phosphatspiegel hatten.

LAAKE (55) berichtet von osteoporotischen Veränderungen bei 7 (41 %) von 17 Hyperthyreoten (Alter 23 bis 71). Die Patienten mit radiologischen Veränderungen waren alle älter als 58 Jahre). Zwei Patienten hatten Wirbelfrakturen. Es bestand keine Korrelation zwischen Schwere und Dauer der Hyperthyreose und den Knochenveränderungen.

6.2 Knochendichtemessungen an der oberen Extremität

6.2.1 Messung von Knochendichte und -dicke am Fingerknochen mit einem ^{125}J -Profils Scanner

GREHN u. Mitarb. (33) maßen mittels einer punktförmigen Strahlenquelle (^{125}J) und einer Scanvorrichtung Schwächungskurven der Mittelphalanx des Mittelfingers in dorsovolarer und in ulnoradialer Durchstrahlung. Mit Hilfe eines Rechenprogrammes bestimmten sie hieraus die linearen Schwächungskoeffizienten von Kompakta (μ_c) und Spongiosa (μ_s) und den prozentualen Anteil der Kompakta am Knochendurchmesser bei ulnoradialem Strahlengang ($\delta_{\text{rel.}}$). Die Variationskoeffizienten betrugen für μ_c 1 - 2 % und für μ_s 5 - 6 %.

Untersucht wurden 54 Patientinnen mit Hyperthyreose (mittleres Alter $45,9 \pm 2,08$ Jahre), 35 Patientinnen mit autonomen Adenom (mittleres Alter $49,3 \pm 2,71$) und als Kontrollgruppe 202 schilddrüsengesunde Frauen ohne Hinweis auf eine Osteoporose (mittleres Alter $45,6 \pm 1,29$).

Bei den 54 Patientinnen mit Hyperthyreose war der Mineralsalzgehalt des Knochens im Durchschnitt deutlich vermindert. Die Schwächungskoeffizienten μ_s und μ_c lagen hochsignifikant unter denen der Kontrollgruppe ($p < 0,001$, Abb. 1).

Die Altersregressionen für μ_s zeigen, daß vor allem bei jüngeren Patientinnen die Dichte der Spongiosa im Schnitt stark vermindert ist, während im Alter eine Überlagerung durch die physiologische Dichteabnahme eintritt (Abb. 2).

Als untere Grenze für μ_s nahmen die Autoren $0,75 \text{ cm}^{-1}$ an. Von den 54 Hyperthyreoten lagen 52 % (28) unter dieser Grenze, während es bei der Kontrollgruppe nur 27 % (54) waren. Nach Meinung der Autoren läßt sich daher etwa die Hälfte der erniedrigten μ_s Werte auf die hyperthyreote Stoffwechsellaage zurückführen, während die andere Hälfte durch die Altersinvolution des Skelettes zu erklären ist.

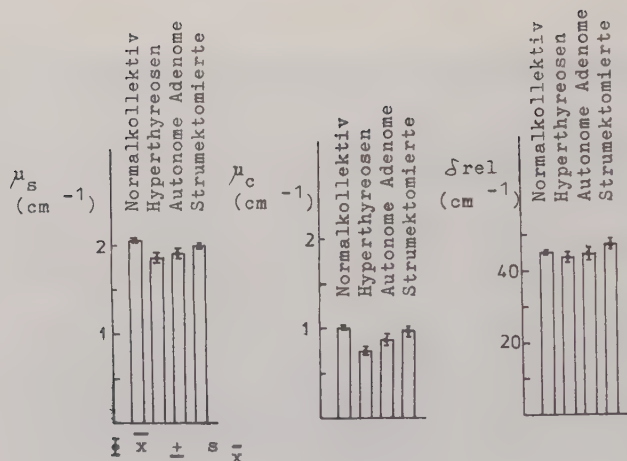


Abb.1: Gegenüberstellung der Werte der linearen Schwächungskoeffizienten von Kompakta (μ_c), Spongiosa (μ_s) und dem prozentualen Anteil der Kompakta am Gesamtknochendurchmesser (δ_{rel}) (nach GREHN und Mitarb.(33)).

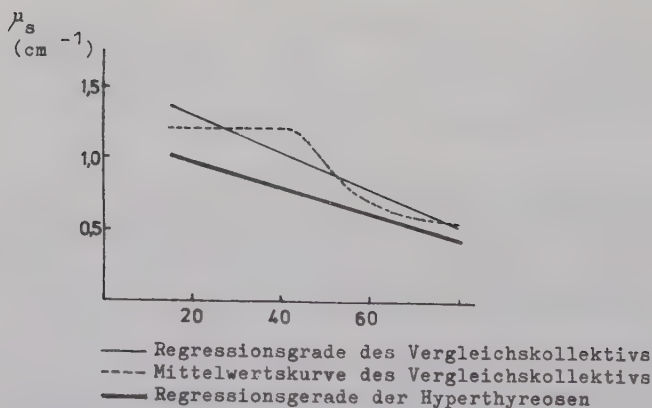


Abb.2: Alterskorrelation der Spongiosadichte μ_s von Hyperthyreosen und Normalkollektiv (nach GREHN und Mitarb. (33)).

Eine geringere, jedoch signifikante (für μ_c ist $p < 0,005$, für μ_s $p < 0,05$) Abnahme von μ_c und μ_s zeigte die Gruppe der autonomen Adenome (Abb. 1). Hier lag bei 36 % (13) μ_s unter $0,75 \text{ cm}^{-1}$. Damit wäre nur ein Viertel der erniedrigten μ_s Werte auf die hyperthyreote Stoffwechsellaage zurückzuführen. Der prozentuale Kompaktanteil am Knochendurchmesser δ_{rel} war bei keiner der beiden Gruppen gegenüber der Kontrolle signifikant verändert (Abb. 1).

6.2.2 Messung der Knochenmineralkonzentration am distalen Radiusende und am Os metacarpale III bei behandelten und unbehandelten Patienten mit Hyperthyreose

FRASER u. Mitarb. (27) untersuchten die Knochenveränderungen bei unbehandelten und bei medikamentös behandelten Patienten mit Hyperthyreose. Die behandelten Patienten waren seit mindestens einem Jahr euthyreot. Eine entsprechende Gruppe von Gesunden diente als Kontrolle.

Der Grad der Osteoporose wurde röntgenologisch und über Schwächungsmessungen einer γ -Strahlenquelle (^{125}J) bestimmt. Das Os metacarpale III, hauptsächlich aus Kortikalis bestehend, wurde zusammen mit einem Aluminiumvergleichskörper von verschiedenen Dichtegraden geröntgt. Über einen Vergleich der Schwächung wurde das standardisierte Aluminiumäquivalent (S.A.E.) bestimmt, welches ein Maß für die Gesamtdichte des Knochens ist. Aus dem S.A.E.-Wert wurde rechnerisch die Mineralisation pro Volumeneinheit der Kompakta (λ) ermittelt. Über dem distalen Radiusende (in erster Linie Spongiosa) wurde mittels einer Scannvorrichtung die Schwächung der γ -Strahlung von ^{125}J gemessen und hieraus der Wert K ermittelt, der ein Maß für die Mineralisation pro Längeneinheit des Knochens darstellt. Die Einzel- und Durchschnittswerte für λ , S.A.E. und K, die Alters- und Geschlechtsverteilung und die Größe der einzelnen Gruppen sind Abb. 3, Abb. 4 und Tab. 2 zu entnehmen.

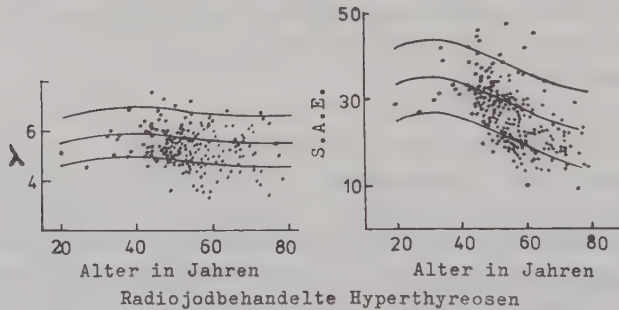
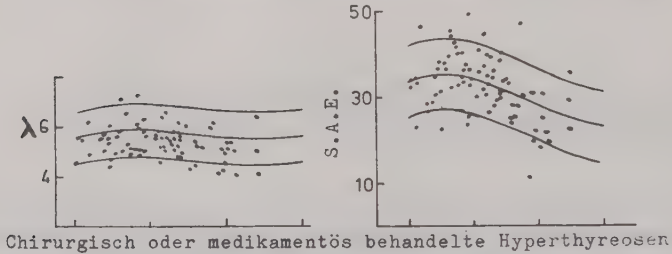
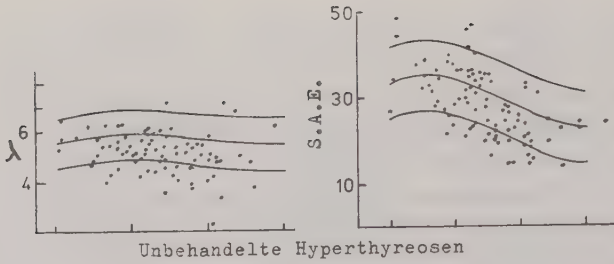


Abb.3

Abb.4

Die ausgezogenen Linien stellen die 5%, 50% und 95% Werte von Gesunden dar.

Abb.3: Knochenmineralisation pro Volumeneinheit der Kompakta (λ) am Os metacarpale III bei Patientinnen mit Hyperthyreose vor und nach Therapie (nach FRASER und Mitarb. (28)).

Abb.4: Gesamtknochendichte gemessen mit einem standardisierten Aluminiumäquivalent (S.A.E.) am Os metacarpale III (nach FRASER und Mitarb.(28)).

		Frauen			Männer		
Alter in Jahren		Zahl	Durchschnitt	+ S.D.	Zahl	Durchschnitt	+ S.D.
Kontrollgruppe							
S.A.E.		177	30,3	6,7	96	31,0	6,9
	<50	81	34,1	5,7			
	>50	96	26,9	5,5			
λ		177	5,6	0,7	96	5,6	0,7
	<50	81	5,7	0,6			
	>50	96	5,6	0,6			
K		74	6,60	1,85			
unbehandelte Hyperthyreosen							
S.A.E.		92	28,6***	8,2	14	26,5***	5,8
	<50	52	33,5	6,6			
	>50	40	22,3*	5,7			
λ		92	5,2*	0,8	14	5,2***	1,1
	<50	52	5,4	0,7			
	>50	40	4,8*	0,9			
K		12	6,27***	1,31			
medikamentös oder chirurgisch Behandelte							
S.A.E.		78	32,7	8,0	5	23,7	2,8
	<50	57	34,8	6,4			
	>50	21	26,4	9,3			
λ		78	5,3*	0,7	5	5,3	0,2
	<50	57	5,4***	0,6			
	>50	21	4,9*	0,9			
K		36	7,3	1,8			
Radiojod Behandelte							
S.A.E.		215	25,9*	7,0	39	29,9	5,8
	<50	55	30,7***	6,4			
	>50	160	22,2*	6,0			
		215	5,3*	0,6	39	5,4**	0,7
	<50	55	5,6***	0,6			
	>50	160	5,3**	0,7			
K		91	6,20***	1,80			

Signifikant im Vergleich mit der Kontrollgruppe:

* p = 0,001

** p = 0,001 - 0,01

*** p = 0,01 - 0,05

Tab. 2 Gesamtknochendichte (S.A.E.), Mineralisation von Kompakta (λ) und Spongiosa (K) bei behandelten und unbehandelten Hyperthyreosepatienten und bei Kontrollpersonen (nach FRASER (28)).

Zusammenfassend läßt sich folgendes sagen: Patienten mit unbehandelter Hyperthyreose zeigten sowohl am Metacarpale III (S.A.E. und) als auch am distalen Radiusende (K) im Vergleich zur Kontrollgruppe niedrigere Werte. Diese Verminderung bestand im gesamten Altersbereich, war aber am deutlichsten bei den Patientinnen über fünfzig.

Bei den medikamentös und chirurgisch Behandelten zeigten die unter 50jährigen normale Werte, während bei den über 50jährigen ein gewisser Kortikalisverlust nachzuweisen war.

Die mit Radiojod behandelten Patienten lagen im Alter meist über 50. In dieser Altersgruppe waren die Werte besonders bei den Frauen etwas erniedrigt. Bei den Männern und bei den jüngeren Frauen war die Dichteminderung nicht so eindeutig. 16 der 41 chirurgisch und 86 der 215 mit Radiojod behandelten wurden hypothyreot, jedoch zeigte eine getrennte Analyse ihrer Werte keinen Unterschied zu den nach Behandlung Euthyreoten.

6.2.3 Messungen der Knochenmineralkonzentration 1 und 8 cm proximal des distalen Radiusendes

DOYLE (19) nahm röntgenologisch Messungen der Mineralkonzentration an Punkten, die 1 und 8 cm proximal vom distalen Radiusende lagen, vor. Messungen bei 1 cm Distanz erlauben die Beurteilung von Spongiosa und Kompakta, während bei 8 cm Distanz in erster Linie Veränderungen der Kompakta allein dargestellt werden. Der Mittelwert der beiden Messungen gibt ein Bild der Knochenmineralmenge im distalen Radiusdrittel. Es handelt sich in erster Linie um Kompakta.

Es wurden 15 Frauen und 5 Männer mit mäßiger bis schwerer Hyperthyreose untersucht. Als Kontrollgruppe dienten alters- und geschlechtsentsprechende Personen (in Fünfjahresaltersgruppen). Die Untersuchungsergebnisse an der Ulna wurden mit denen anderer Skelettregionen verglichen.

Die Gruppe als ganzes zeigte eine signifikante Mineralsalzminderung an der Ulna, wenn auch eine Überschneidung mit der unteren Hälfte des Normalbereichs bestand. Patienten mit Wirbelfrakturen hatten auch einen extrem niedrigen Mineralgehalt der Ulna. In der Arbeit wurden keine Einzelwerte angegeben.

6.2.4 Veränderungen der Struktur der Kortikalis am Mittelhandknochen

MEEMA und SCHATZ (63) entwickelten eine Technik, Veränderungen der Kortikalisstruktur des Os metacarpale III darzustellen. Mit einem sehr feinkörnigem Film wurden Röntgenaufnahmen der Hand angefertigt, die manuell entwickelt und dann auf das Dreifache vergrößert wurden. Auf diese Weise ließ sich die Struktur der Kompakta gut beurteilen, die bei der Hyperthyreose eine ähnliche streifige Auflockerung zeigt, wie bei Hyperparathyreoidismus.

Es wurden 23 Patienten (18 Frauen und 5 Männer) mit mäßiger bis schwerer Hyperthyreose (21 Fälle von M. Basedow und 2 toxische Adenome) untersucht. Die Krankheitsdauer betrug zwischen 2 und 15 Monaten, das Alter der Patienten lag zwischen 21 und 45 Jahren (Durchschnittsalter 34,8 Jahre). Die Kontrollgruppe bestand aus 39 gesunden Krankenhausangestellten und 18 leicht kranken Patienten (20 Männer und 37 Frauen, 21 bis 45 Jahre alt, Durchschnittsalter 28,9 und 30,7 Jahre).

Bei der Auswertung wurden die Knochenveränderungen in Streifungsgrade eingeteilt (0 bis +++)

- 0 Keine oder nur einfache Streifung am Rand
- + Ausgeprägtere randständige Streifung oder geringe intrakortikale Streifung, die weniger als die Hälfte des untersuchten Bereiches umfaßt.
- ++ Breitere Streifung als bei + oder Streifung über mehr als die Hälfte des untersuchten Bezirkes.
- +++ Ausgeprägte intrakortikale Streifung über den ganzen Knochen.

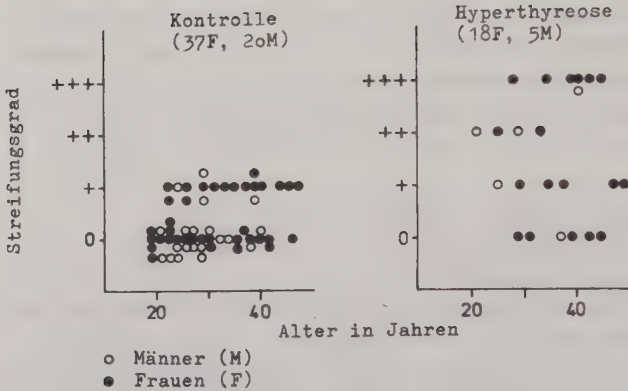


Abb.5: Der Grad der streifigen Aufhellung der Kompakta des Os metacarpale II bei Patienten mit Hyperthyreose und Kontrollen nach MEEMA und SCHATZ (63)).

Bei 13 der 23 hyperthyreoten Patienten 56 % (vier Männer und neun Frauen) fand sich eine ausgeprägte Streifung der Kortikalis (Stadien ++ und +++), die bei den Kontrollpersonen nicht vorhanden war. Eine Aufschlüsselung nach dem Alter zeigt in der Kontrollgruppe eine etwas geringere Streifung bei den unter 40jährigen, während bei den Hyperthyreoten eine breite Streifung aller Grade von streifiger Aufhellung über sämtliche Altersgruppen besteht (Abb.5).

Dies spricht nach Ansicht der Autoren gegen eine Altersabhängigkeit der Knochenveränderungen. Auch sei der Knochensubstanzverlust, gerade unter Berücksichtigung der kurzen Krankheitsdauer (zwei bis 15 Monate) beträchtlich.

6.2.5 Veränderungen der Kortikalis am Os metacarpale II nach Einnahme von Schilddrüsenhormon bei euthyreoten Frauen nach der Menopause

DANIELL (15) untersuchte 109 schilddrüsengesunde, nicht rauchende Frauen (Alter zwischen 60 und 69 Jahren), die keinerlei bekannten Gründe für eine sekundäre Osteoporose boten. Als Vergleichsgruppe dienten 103 Frauen mit einem Alter von 40 bis 49 Jahren. Der durchschnittliche Kortikalisanteil in der Mitte des Os metacarpale II betrug bei den letzteren 88,8 %. Von den 103 60- bis 69jährigen hatten 13 über mindestens fünf Jahre nach der Menopause täglich 0,12 - 0,25 g Thyreoida sicca eingenommen.

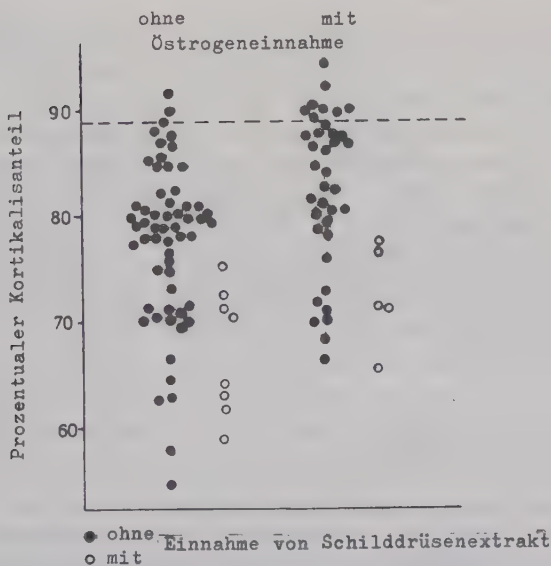


Abb.6: Prozentualer Kortikalisanteil in der Mitte des Os metacarpale II bei 60- bis 69jährigen Frauen mit und ohne Östrogen- und Schilddrüsenhormontherapie. Die unterbrochene Linie zeigt den prämenopausalen Durchschnitt (nach DANIELL (15)).

Diese 13 Patientinnen hatten im Durchschnitt gegenüber der Vergleichsgruppe der 20 Jahre jüngeren gut doppelt so viel von Kortikalisanteil des untersuchten Mittelhandknochens verloren, wie die 90 ohne Schilddrüsenhormoneinnahme. Dieser Unterschied war signifikant ($p < 0,01$) sowohl bei Frauen die nach der Menopause mindestens drei Jahre lang Östrogene erhalten hatten, wie bei solchen, die keine bekamen (Abb.6).

Sieben der 13 Frauen hatten sich auch Frakturen zugezogen.

7. Histo-pathologische Befunde

=====

Die erste Arbeit über die morphologischen Veränderungen des Knochens bei Überfunktion der Schilddrüse stammt von RECKLINGHAUSEN (72a), der damals als erster auf die Miterkrankung des Knochens bei Hyperthyreose aufmerksam machte. Seiner Arbeit wie späteren von HÄMIG (36), ASKANAZY und RUTISHAUSER (2), MARTOS (61), FOLLIS (25) und UHLINGER (79) liegt Sektionsmaterial zugrunde. Die Autoren untersuchten verschiedene Skeletteile (Femur, Becken, Wirbelkörper, Rippen, Brustbein, Kiefer und Schädelkalotte). Neuere Arbeiten von DAMBACHER u.Mitarb. (12), JOWSEY 847), BORDIER u.Mitarb. (7) und ADAMS u.Mitarb.(1), beruhen auf Beckenkammbiopsiematerial. Die histologischen Veränderungen, die bei den Sektionen gefunden wurden, unterscheiden sich so weitgehend von den bei den Biopsien gefundenen, daß es angebracht erscheint, sie in zwei verschiedenen Abschnitten zu behandeln.

7.1 Ergebnisse der Sektionen

Die von den Autoren beschriebenen Umbauvorgänge am Knochen ähneln einander. Das Ausmaß des Umbaues ist jedoch von Fall zu Fall recht unterschiedlich. Auch schwankt bei jeder untersuchten Leiche das Maß der Beteiligung der einzelnen Skelettregionen. Es scheinen jedoch die mechanisch am stärksten belasteten Knochen am meisten von den Zerstörungen betroffen zu sein. Faßt man die Beschreibungen der oben erwähnten Autoren zusammen, ergibt sich etwa folgendes Bild der histologischen Veränderungen:

Die Kompakta der Röhrenknochen und die Rinde der anderen Knochen sind durch Ausweitung der Haverschen und Volkmannschen Kanäle spongiosiert. Die Markräume sind erweitert. Knochen trabekel können zentral aufgebrochen, vaskularisiert und in der Längsachse kanalisiert sein, was beim Gesunden sehr selten ist. Die Knochensubstanz ist in all diesen Bereichen durch ein gefäß- und faserreiches spindelzelliges Gewebe (Fasermark) ersetzt. In manchen Fällen finden sich hier auch Fettmark oder eingestreutes myeloides Gewebe. Oft besteht eine ausgesprochene Hyperämie des Knochens. In diesen Bereichen finden sich oft Blutungen. Die Zahl der Osteoclasten in Markräumen und Haverschen Kanälen ist erhöht. Sie liegen teilweise zu mehreren (bis zu neun) in einer Reihe, oft im Resorptionslakune. Häufig sieht man in unmittelbarer Nähe dieser fibroosteoclastischen Herde Bereiche mit Knochenneubildung. Teile der Trabekel haben hier verschieden breite, eosinenrote Randsäume mit oder ohne Osteoblastenbesatz. Diese Säume werden von den Autoren (außer ASKANAZY) als Osteoid bezeichnet. Stellenweise besteht auch nur eine einfache Osteoblastenvermehrung an den Bälkchenrändern. Bei starker Ausprägung des Osteoids erinnert das Bild an eine Osteomalazie. Manchmal ist die Knochenrinde durch subperiostale Resorptionsherde aufgebrochen. An gleicher Stelle finden sich dann meist auch Ansätze der Reparation inform zarter, junger Knochenbälkchen. Der Knochenabbau überwiegt der Knochenneubildung. In manchen Fällen ist der Knochen sogar schon makroskopisch verändert. Die Knochen sind dann grau-violett marmoriert, gelöchelt, und die Oberfläche zeigt feine, der Knochenachse parallele Spalten.

Eine Aufstellung der Ergebnisse der Autoren, die die von ihnen untersuchten Fälle einzeln beschreiben, gibt die Tabelle 3. Hierbei ist versucht worden, die Angaben der Verfasser, soweit möglich, zu quantifizieren.

MARTOS (61) berichtete über 12 Fälle von Morbus Basedow. Die Beschreibung der histologischen Veränderungen stimmt mit der oben gegebenen überein.

Autor		Hämig (36)				Askanazy (2)					
Alter					38					42	40
Geschlecht		F			F					F	F
Untersuchter Knochen	Be	Ri	Wi	Fe	Fe	Wi	St	Ri	Ma	Fe	Fe
Spongiosierung der Kortikalis		+++	+++	+++			+	+			+++
Aufdehnung der Markräume					+++				++	++	+
Spindelzelliges Gewebe					+++	+	+	+	++	+++	+
Hyperämie					+++					++	+
Blutungen					++					++	+++
Osteoklastenvermehrung					++		+	+	+++	+++	+++
Resorptionslakunen	++		(+)							++	+++
Osteoide Randsäume	+++	+	+++	+++	+++	+++				+	
Knochenneubildung										+	+
Makroskop. rote Marmorierung					+++	++					+
Osteoblastenvermehrung					+	+				+	++

Tab. 3: Versuch einer Quantifizierung der histologischen Veränderungen, die durch die Autoren HÄMIG (36), ASKANAZY und RUTISHAUSER (2) und UEHLINGER (79) beschrieben wurden.

Zeichenerklärung: Fe Femur
 Wi Wirbel
 Ri Rippe
 Sk Schädelkalotte
 Be Becken
 Ma Mandibula
 St Sternum

Autor		Askanazy (2)								Uehlinger (79)			
Alter	47				32			37	52			78	
Geschlecht	F				F			F	F			F	
Untersuchter Knochen	Fe	Wi	Ri	Wi	Ri	Fe	Fe	Wi	Ri	Ko	Fe		
Spongiosierung der Kortikalis	+++						+++			+++	+++	+++	
Aufdehnung der Markräume		+					+++			+++	+++	+++	
Spindelzelliges Gewebe	+++	+		+++	++	+++		+++	+++			+++	
Hyperämie	+						+++			++	++	++	++
Blutungen							+++						
Osteoklasten- vermehrung	+++			+++	++	+++	+++		+++				+
Resorptions- lakunen				+++	++	+++							
Osteoide Randsäume					+		+			++	+	+	
Knochenneu- bildung							++	++					
Makroskop. rote Marmorierung							+						
Osteoblastenver- mehrung	+						++	++					

Tab. 3 Fortsetzung.

Zahl	Alter in Jahren	Geschlecht	Zeitdauer d. Krankheit in Jahren	Grad der Veränderungen			Mark der erweiterten Kanälchen		Makroskopische Veränd.d.Femurs	
				Femur	Vertebra Costa	Cranium	Fibrös	Myeloid Fettig		
1	38	F	1)	++	+	-	+	-		-
2	42	F	1/2	++	+	+	++	-	+	-
3	54	F	5	+++	+	+	-	++	-	-
4	55	F	8	-	-	-	-	-	-	-
5	57	M	1/2	+	+	+	+++	+	-	-
6	35	M	1	+++	+	-	+	+	+	++
7	56	F	8	+++	+	++	+	+	+	++
8	52	F	1)	+++	+	++	+	-	+	-
9	30	F	4	+++	++	+	+++	+	+	++
10	15	F	1	+++	+++	++	+++	+	+	+
11	14	F	1)	+++	2)	2)	+++	+	-	+
12	56	F	1	+++	+	+	+++	+	-	+

1) unbekannt

2) nicht untersucht

Tab. 4: Ausmaß und Art der Knochenveränderungen bei 12 Fällen von M. Basedow. Die Histologie wird oben näher beschrieben (nach MARTOS (61)).

Art der histologischen Veränderungen	Zahl der Patienten (Gesamtzahl 20)
---	---

Leicht vermehrter Knochenabbau: Die Trabekelränder haben durch multiple kleine Einbuchtungen, die mit Osteoblasten, Osteocla- sten, Osteozyten oder Bindege- webszellen ausgefüllt sind, einen "sägezahnartigen" Charak- ter.	20
--	----

Starker Knochenabbau: Die Trabe- kel haben tiefere Buchten, darin oft mehrere Osteoclasten, Osteo- blasten oder Bindegewebszellen, auch Knochenmark und Gefäße. Kanalisation der Trabekel durch diese Zellgruppen. Die Trabekel- größe ist jedoch meist nicht vermindert.	"einige"
---	----------

Geringgradige Osteoidvermehrung in Form eosinroter Randsäume.	6
--	---

"Osteoporose": Die Trabekel sind schmäler und ihre Zahl ist gerin- ger. Bei diesen Patienten findet sich kein so deutlicher Knochen- abbau.	4
---	---

Tab.5: Veränderungen an den Wirbelkörpern, gefunden
bei der Sektion von 20 Patienten mit Hyperthy-
reose. Nach Follis (25)

In der Tabelle 4 finden sich seine Angaben über Patienten und Untersuchungsergebnisse.

FOLLIS (25) untersuchte Schnitte der Wirbelkörper bei einer Gruppe von 20 Patienten. Angaben über Alter, Geschlecht und Todesursache wurden nicht gemacht. Daten über Schwere und Dauer der Krankheit sowie die Wirkung der Therapie waren zwar verfügbar, jedoch schien dem Autor eine Inbezugsetzung dieser Daten mit den anatomischen Veränderungen "not at all helpfull" (Tab.5).

7.2 Beckenkammbiopsien

Von DAMBACHER u.Mitarb. (14), JOWSEY (47), ADAMS u.Mitarb. (1) und BORDIER u.Mitarb. (7) wurden differenzierte quantitative Studien an Beckenkammpunktaten ausgeführt. diese Autoren untersuchten jeweils ein Kollektiv von Patienten, meist ohne nähere Angaben zu einzelnen Personen zu machen.

7.2.1 Das Verhältnis Osteoblasten / Osteoclasten auf 100 mm Bälkchenumfang

bestimmten DAMBACHER u.Mitarb. (14) bei acht männlichen und acht weiblichen Patienten mit Hyperthyreose unterschiedlicher Schwere (von leichten bis zu schweren komatösen Formen) und Dauer. Das Durchschnittsalter betrug 46 Jahre. Die Diagnose basierte auf den typischen Hyperthyreosesymptomen, dem PBJ, dem Radiojodspeicherungstest und dem Suppressionstest. Nach den Ergebnissen teilte er die Patienten in vier Gruppen ein (Abb.7).

Bei Gruppe 1 (3 Patienten) entsprach das Verhältnis Osteoblasten zu Osteoclasten dem errechneten Ruheumsatz. "Der Knochenan- und -abbau war regelrecht und die Bilanz somit ausgeglichen."

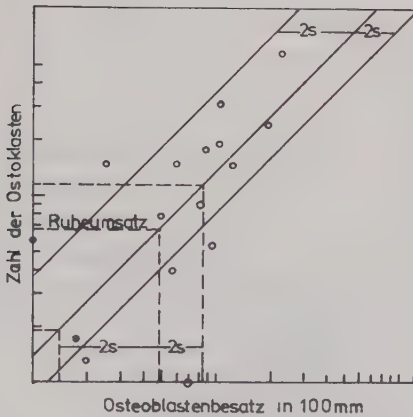


Abb.7: Knochenanbau zu Knochenabbau bezogen auf 100 mm Bälkchenumfang bei 16 Hyperthyreose-Patienten (nach DAMBACHER u.Mitarb. (14)).

Bei Gruppe 2 (7 Patienten) war sowohl die Osteoclastenzahl wie der Osteoblastenbesatz des Osteoids erhöht, maximal bis auf das Siebenfache. In jedem Falle bestand jedoch eine proportionale Erhöhung beider Zellgruppen. Dies bedeutet, daß sowohl Knochenanbau als auch Knochenabbau verstärkt waren. Die Bilanz war jedoch trotz dieses wesentlich erhöhten Umsatzes ausgeglichen. Die Skelettmasse war nicht vermindert (was mit dem röntgenologischen Befund übereinstimmte).

Bei Gruppe 3 (2 Patienten) waren die Osteoclasten vermehrt ohne gleichzeitige Steigerung der Osteoblastenzahl. Hier wurde demnach vermehrt Knochen abgebaut ohne entsprechende Neubildung. Dieser Befund korrelierte mit einem hohen PBI bei beiden Patienten. Einer schied auch vermehrt Calcium im Urin aus.

Bei Gruppe 4 (4 Patienten) fand sich eine positive Knochenbilanz mit erhöhtem Osteoblastenbesatz bei normaler Osteoclastenzahl. Bei dreien dieser Gruppe liegen die Werte jedoch nahe der 2s-Grenze.

Diese letzte Gruppe läßt sich nach Meinung des Autors nicht in das Bild, das Gruppe 1 - 3 bieten, eingliedern. Die Meßwerte der drei ersten Gruppen könnten nach seiner Ansicht auf eine kontinuierliche Zunahme der Hormonwirkung hinweisen.

"Vom normalen Knochenan- und -abbau mit ausgeglichener Bilanz (Gruppe 1) über eine Steigerung des Umbaues bei ebenfalls ausgeglichener Bilanz (Gruppe 2) zum Überwiegen des Abbaues mit entsprechend negativer Bilanz. Als Endzustand sind die von RECKLINGHAUSEN, ASKANAZY, FOLLIS u.a. beschriebenen Autopsiefälle zu betrachten mit ihren ausgeprägten Knochendestruktionen im Sinne einer Osteodystrophie."

7.2.2 Knochenresorption und Knochenneubildung im mikroradiographischen Bild

JOWSEY (47) stellte mittels Mikroradiographie bei sechs Hyperthyreosepatienten Knochenresorption und Knochenneubildung dar. Normalwerte waren für jede Dekade an Gruppen von acht bis zehn Gesunden bestimmt worden.

Die Autorin fand in allen Fällen eine vermehrte Knochenresorption und eine Tendenz zu vermehrter Neubildung bei vier Fällen. Ihrer Aussage nach schien in keinem der Fälle ein Zusammenhang zwischen der Schwere der Hyperthyreose (bestimmt mit dem Serum PBI) und dem Ausmaß von Knochenresorption und Neubildung zu bestehen. (Abb.8, S.27)

ADAMS u.Mitarb. (1) führten an folgenden Personen verschiedene histologische Untersuchungen durch: Sieben hyperthyreote Patienten (keine sonstigen Angaben), acht gesunde Kontrollpersonen von gleichem Alter und Geschlecht, vier Kinder, die sich aus orthopädischen Gründen einer Operation unterzogen und drei Patienten mit Osteomalazie (zwei Vitamin-D-resistente Rachitiden und ein Malabsorptionssyndrom). Alle Probanden erhielten 48 Stunden vor Entnahme der Beckenkammbiopsie 750 mg Tetracyclin peroral.

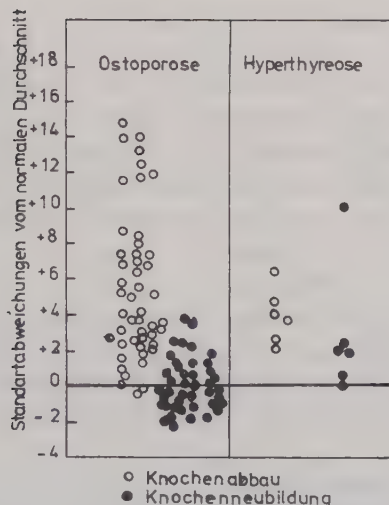


Abb.8: Knochenresorption und Knochenneubildung bei quantitativer mikroradiografischer Bestimmung, dargestellt in Standardabweichungen von altersentsprechenden Normalpersonen bei 6 hyperthyreoten Patienten. Im Vergleich dazu Werte bei idiopathischer Osteoporose (nach JOWSEY (47)).

Bei der mikroradiographischen Untersuchung der Schnitte fand man bei sechs der sieben Hyperthyreosepatienten die Resorption oberhalb der Norm und beim siebten hochnormal (keine genauen quantitativen Angaben). Die Knochenneubildung war bei zwei Patienten erhöht. Dieses Ergebnis stimmt gut mit dem von JOWSEY (47) überein.

7.2.3 Das Osteoid

Im Rahmen der oben schon erwähnten Untersuchung bestimmten ADAMS u. Mitarb. (1) Länge und maximale Breite der Osteoidsäume, die Verteilung des Tetracyclins und den prozentualen Anteil der Knochenoberfläche, die mit Osteoid bedeckt war oder an der Knochenneubildung oder Knochenresorption stattfand. Diese Teiloberflächen der Knochenränder wurden auf die totale Oberfläche des untersuchten Gebietes als 100%-Wert bezogen.

Es bestand eine hochsignifikante Korrelation ($r = +0,99$) zwischen der Länge der mit Osteoid bedeckten Trabekeloberfläche und der Länge der bei mikroradiographischer Darstellung Knochenneubildung zeigenden Oberfläche. Eben diese Bereiche zeigten auch Tetrazyclinfluoreszenz. Die prozentuale Osteoid bedeckte Oberfläche war bei den hyperthyreoten Patienten gering, aber nicht signifikant gegenüber der Kontrollgruppe vermindert (Abb.9).

Auch die durchschnittliche Breite der Osteoidsäume war bei den hyperthyreoten Patienten etwas, aber nicht signifikant geringer als bei der Kontrollgruppe, während diese Breite bei den Patienten mit Osteomalazie wesentlich erhöht war (Abb.10).

Diese Befunde von ADAMS u.Mitarb. sprechen gegen eine osteomalazische Komponente bei der hyperthyreoten Osteopathie.

7.2.4 Die Relation zwischen aktiven Osteoblasten und Gesamtosteoid

In der oben erwähnten Studie von DAMBACHER u.Mitarb. (14) wurde die Zahl der dem Osteoid anliegenden aktiven Osteoblasten ausgezählt, die als Gradmesser des Knochenaufbaues angesehen werden können. Man fand bei zwei der 16 Patienten einen erniedrigten Quotienten, was auf eine verzögerte Verkalzung und damit auf eine osteomalazische Komponente hinweist. Dieser Befund wie auch der einer Untersuchung von BORDIER u. Mitarb. (7) steht in einem Widerspruch zu der von ADAMS u. Mitarb.

BORDIER u.Mitarb. (7) untersuchten zwei hyperthyreote Patientinnen (47 und 51 Jahre alt). Die Autoren fanden bei beiden eine Vermehrung des Osteoids (als Anteil an der Gesamtknochenmasse) sowie eine prozentuale Erhöhung des osteoidumsäumten Anteils der Trabekeloberfläche. Hier besteht ein Widerspruch

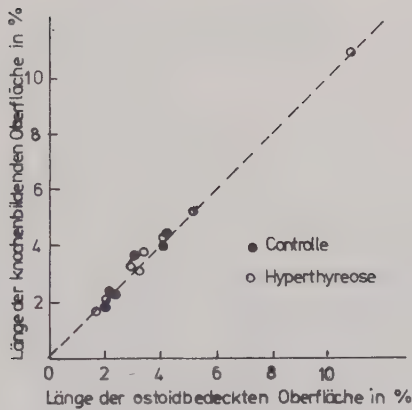


Abb.9: Das Verhältnis zwischen Knochenbildung und Osteoid. Die Länge jeder Oberfläche, ausgedrückt in Prozent der Gesamtoberfläche des untersuchten Bereiches. Für diese Werte gilt $r = +0,99$, $P < 0,001$. (Nach ADAMS u. Mitarb. (1)).

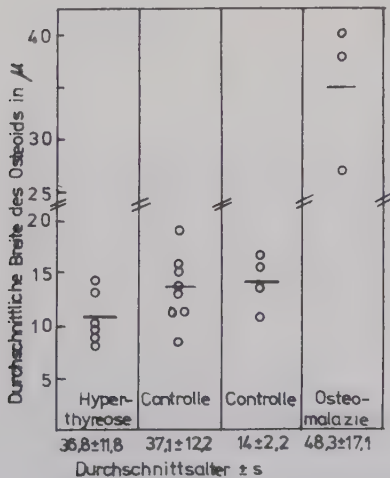


Abb.10: Die durchschnittliche Breite des Osteoids bei Patienten mit Hyperthyreose, Osteomalazie und zwei Kontrollgruppen. Die Horizontallinien stellen den Durchschnittswert der einzelnen Gruppen dar. Aus ADAMS u. Mitarb. (1).

	Normaler Durchschnitt* + 2 S.D.	Hyper- thyreose		Hypo- thyreose		
Alter		47	51	52	49	51
Krankheitsdauer in Jahren		1	4	2	3	11
Menge der Knochensub- stanz in % des Gesamt- knochenvolumens	19,7 + 6,8	14	10	32	26	20
Menge des kalzifizierten Knochens in % des Gesamtknochenvolumens	18,8 + 6,8	12	7,5	30,8	24,6	19,3
Menge des Osteoids in % des Gesamtknochen- volumens	0,86 + 0,8	2	2,5	1,2	1,4	0,7
Prozentualer Anteil der Osteoid-bedeckten Ober- fläche an der Gesamt- knochenoberfläche	14,6 + 12	42	44,5	11,3	18	8
Verhältnis Osteoid mit Calcifizierungsfront zur Gesamtosteoidoberfläche	0,75 + 1,6	0,81	0,71	0,77	0,88	0,87
Prozentualer Anteil der Knochenoberfläche mit Resorptionerscheinungen an der Gesamtknochen- oberfläche	13 + 8	55	59	3,5	4	3
Prozentualer Anteil der aktiven ** Knochenober- fläche an der Gesamt- knochenoberfläche	27,5 + 14	58	69,5	14,8	22	11

* Nach einer Untersuchung bei 20 Gesunden zwischen 35 und 70 Jahren

** Aktive Oberfläche bedeutet die Summe von Osteoid-bedeckter und Resorptionerscheinungen tragender Oberfläche.

Tab.6: Untersuchung verschiedener histologischer Kriterien an Beckenkammpunktaten von zwei hyper- und drei hypothyreoten Patientinnen (nach BORDIER u.Mitarb. (7)).

zu ADAMS u.Mitarb., die eine geringe Verminderung dieses Anteils fanden. Das Verhältnis zwischen Osteoid und Knochenneubildung (als Relation zwischen Osteoid mit Kalzifizierungsfront und totaler Osteoidoberfläche) war normal. Der Anteil der Knochens, an dem Resorptionerscheinungen vorhanden waren, war dreimal, die "aktive Knochenoberfläche" als Summe von osteoid-besetzter und Resorptionerscheinungen tragender Oberflächen war doppelt so hoch wie bei der Kontrollgruppe. Die Gesamt- und die verkalkte Knochensubstanz als prozentualer Anteil der Gesamtmasse des Knochens waren leicht erniedrigt. Einen interessanten Vergleich zu diesen Werten bieten drei gleichzeitig untersuchte Patienten mit Hypothyreose, deren Werte sich ebenso signifikant von denen der Kontrollgruppe unterschieden, wobei die Werte jedoch diametral zu denen der Hyperthyreoten lagen. (Tabelle 6)

8. Parameter des Knochenstoffwechsels

=====

8.1 Calciumstoffwechsel

8.1.1 Das Calcium im Serum

Die Bestimmung des Serumcalcium gehört zu den klinischen Routineuntersuchungen. Daher findet man auch bei Hyperthyreose hierüber viele Veröffentlichungen, unter ihnen auch einige Beschreibungen einzelner Fälle mit Hypercalcämie (bis über 8 mval/l), über die hier im Abschnitt "Therapie der Hypercalcämie" berichtet wird. Neuerdings wurde auch das ionisierte, also nicht proteingebundene Calcium im Serum bestimmt.

8.1.1.1 Das Gesamtcalcium im Serum

HERBERG und JAKOBSON (43) (20 Patienten), LAAKE (55) (17 Patienten), DAMBACHER u.Mitarb. (14) (12 Patienten) und LANGER (59) (20 Patienten) fanden bei allen Untersuchten das Serumcalcium im Normbereich.

MEGIOLI (64) (12 Patienten, alle mit Osteopathie) fand das Serumcalcium elfmal im Normbereich (9,5 - 10,5 mg %) und einmal erniedrigt (8,8 mg %). MEEMA und SCHATZ (63) fanden bei einem von zwölf Patienten einen erhöhten Wert. Neun von COOK u.Mitarb. (11) untersuchte Patienten hatten normale Werte. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen dem Durchschnittswert vor (9,19 mg %) und nach thyreostatischer Therapie (9,11 mg %), noch unterschieden sich diese Durchschnittswerte von der Kontrollgruppe (9,30 mg %). Auch elf Patienten von FRITZEL u. Mitarb. (29) lagen mit $5,0 \pm 0,08$ mval/l nicht signifikant höher als die Kontrollgruppe ($4,9 \pm 0,15$ mval/l). Die Einzelwerte lagen alle im Normbereich.

Abb.11 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der Autoren die in ihren Untersuchungsreihen Einzelwerte angeben. ADAMS u.Mitarb. (1) und CLERKIN u.Mitarb. (10) fanden den Durchschnittswert des Serumcalciums bei den von ihnen untersuchten Gruppen von 10 und 15 Patienten gegenüber den Kontrollgruppen signifikant erhöht. Bei CLERKIN lag der Durchschnittswert an der oberen Normgrenze. Sechs seiner 15 Patienten waren hypercalcämisch. Auch BAXTER und BONDY (5) fanden bei ihrer Gruppe I (46 Patienten, 61 Bestimmungen andere Calciumbestimmungsmethode als bei Gruppe II) gegenüber 72 Bestimmungen bei Gesunden ($5,08$ mval/l $\pm 0,205$) mit $5,19$ mval/l $\pm 0,35$ einen um $0,11$ mval/l höheren Durchschnittswert ($p < 0,05$). Bei der zweiten Gruppe (31 Patienten) war der Unterschied nicht signifikant. Auch HARDEN u.Mitarb. (39) fanden keinen signifikanten Unterschied zwischen Hyperthyreoten und Gesunden.

Die Hypercalcämiehäufigkeit lag bei BAXTER und BONDY (5) bei Gruppe I bei 26,1 % gegenüber 4,19 % bei Gesunden und 6,75 % bei 2.120 Krankenhauspatienten mit verschiedenen Leiden. In der Gruppe II bestand eine Hypercalcämiehäufigkeit von 16,1 % gegenüber 1,66 % bei 181 Blutspendern und 4,38 % bei 1.599 anderen Krankenhauspatienten.

Die vorliegenden Befunde lassen sich folgendermaßen zusammenfassen: Bei den insgesamt 239 hier aufgeführten, im Bezug auf den Serumcalciumspiegel unselektierten Patienten hatten 23 eine Hypercalcämie. Das entspricht einer durchschnittlichen Häufigkeit der Hypercalcämie von 9,6 % wobei die Angaben der Autoren jedoch zwischen 0 % und 40 % liegen.

Der durchschnittliche Serumcalciumwert der Hyperthyreoten lag in allen Untersuchungsreihen höher als bei den jeweiligen Kontrollgruppen, jedoch war dieser Unterschied nicht immer signifikant.

8.1.1.2 Das ionisierte Calcium im Serum

FRITZEL und Mitarb. (29) untersuchten das Gesamt- und das ionisierte Calcium, sowie das Gesamteiweiß im Serum bei 21 Patienten mit klinischem Verdacht auf Hyperthyreose. Von diesen erwiesen sich 10 als euthyreot. Bei den 11 Patienten mit gesicherter Hyperthyreose war das ionisierte Calcium signifikant gegenüber der Kontrollgruppe der Euthyreoten erhöht (Abb.12), während das Gesamteiweiß niedriger als bei der Kontrollgruppe lag. Der Unterschied des Gesamtcalciums war nicht signifikant (Tab.7).

ADAMS u.Mitarb. (1) fanden bei 5 Hyperthyreoten bei normalem Serumcalcium eine Hypoalbuminämie und schlossen daraus, die Konzentration an biologisch aktivem ionisiertem Calcium müsse höher sein als bei Normalpersonen. Auch BAXTER und BONDY (5) fanden bei Gruppen von 46 und 31 Patienten eine erniedrigte durchschnittliche Albuminkonzentration von 3,07 bzw. 3,53 g % (Normalbereich 3,7 bis 4,8 g %). Sie schätzten, daß sich das ionisierte Calcium aus diesem Grund um 0,2 - 0,3 mval/l erhöhen müsse. FRITZEL u.Mitarb. fanden es um 0,2 mg % erhöht. Sie bestätigten somit die Vermutungen der beiden anderen Autorengruppen.

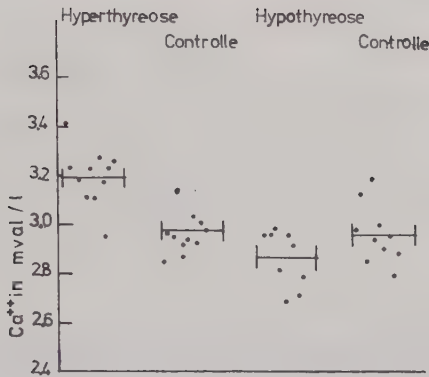


Abb.11: Das ionisierte Calcium im Serum bei Patienten mit Schilddrüsenerkrankung und bei Kontrollpersonen (nach FRITZEL u.Mitarb. (29)).

	Hyperthyreote	Kontrollgruppe
Durchschnitts- alter in Jahren	46 (24-64)	44 (20-57)
Thyreoidale ^{132}J - Aufnahme nach 4 h (in % der Dosis)	82 (68-93)	24 (12-31)
PBJ in $\mu\text{g } \%$	12,8 (8,2-17)	5,9 (3,0-6,1)
Gesamteiweiß in g %	6,9 $\pm 0,55$	7,4 $\pm 0,36$
Gesamtcalcium in mval/l	5,0 $\pm 0,08$	4,9 $\pm 0,15$
Ionisiertes Cal- cium in mval/l	3,19 $\pm 0,10$	2,97 $\pm 0,09$

Tab.7: Serumcalcium- und -gesamteiweißwerte und Parameter der Schilddrüsenfunktion bei jeweils zehn Hyperthyreoten und Gesunden (nach FRITZEL u.Mitarb. (29)).

8.1.1.3 Die Reaktion des Serumcalciums auf intravenöse EDTA-Belastung

ADAMS u.Mitarb. (1) führten diese Belastungsprobe bei 8 Hyperthyreoten (12 altersentsprechende Normalpersonen als Kontrollgruppe) durch. Die Dosierung betrug 50 mg EDTA pro kg Körpergewicht. Der Abfall der durchschnittlichen Serumcalciumkonzentration war bei beiden Gruppen gleich, aber bei den Hyperthyreoten kehrte der Calciumspiegel schneller zum Ausgangswert zurück. Bei 4 Patienten übertraf der 24 Stundenwert sogar den Ausgangswert (Abb.12).

Dieser Befund spricht nach Ansicht der Autoren für eine erhöhte Reaktionsfähigkeit des hyperthyreoten Organismus auf Serumcalcium senkende Stimuli.

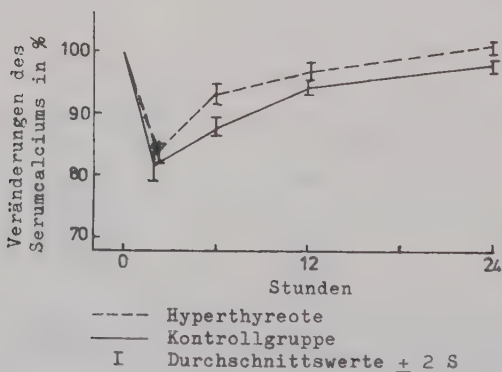


Abb.12: Die Wirkung einer EDTA-Infusion auf das Serumcalcium (ausgedrückt in Prozent des Ausgangswertes) bei acht Patienten mit Hyperthyreose und zwölf Kontrollpersonen (nach ADAMS u.Mitarb. (1)).

8.1.1.4 Einfluß der Therapie der Hyperthyreose auf das Serumcalcium

LANGER (59) fand bei 20 normocalcämischen Hyperthyreosepatienten keine signifikante Änderung der Serumcalciumwerte nach Korrektur der Schilddrüsenfunktion (verschiedene Therapien).

Auch in einer Gruppe von COOK u.Mitarb. (11) ($n = 9$) änderte sich der durchschnittliche Serumcalciumwert nach Therapie mit Methylthouracil und Radiojod nicht signifikant ($9,19 \text{ mg\%}$ vor, $9,11 \text{ mg\%}$ nach Therapie $p > 0,6$).

Im Gegensatz dazu fanden MICHIE u.Mitarb. (65) bei 12 Patienten einen leichten Abfall des Durchschnittswertes von $5,0 \text{ mval/l}$ auf $4,8 \text{ mval/l}$ nach vier- bis sechswöchiger Carbimazoltherapie.

HARDEN u.Mitarb. (39) fanden bei 33 Patienten 3 bis 15 Monate nach Thyreoidektomie einen signifikant niedrigeren Durchschnittswert ($9,42 \pm 0,06 \text{ mg\%}$) als bei der Kontrollgruppe ($9,69 \pm 0,068 \text{ mg\%}$ $p < 0,01$), Von den 33 waren allerdings nur 22 wegen Hyperthyreose behandelt worden. Die restlichen waren 9 Patienten mit euthyreoter Struma und zwei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom. 26 radiojodbehandelte Patienten zeigten gegenüber der Kontrollgruppe keine signifikante Änderung des Durchschnittswertes ($9,55 \pm 0,10 \text{ mg\%}$, $p > 0,2$).

Bei Normocalcämie ist also der Einfluß der Therapie auf das Serumcalcium sehr gering; es kommt bestenfalls zu einem leichten Absinken des Spiegels, was jedoch nicht als gesichert angesehen werden kann. Andererseits spricht eine bestehende Hypercalcämie recht gut auf thyreostatische Behandlung an. Nach Resektion hyperthyreoter Strumen wurden von einigen Autoren Hypocalcämien und sogar Tetanien beobachtet.

8.1.1.5 Hypocalcämie nach Schilddrüsenresektion

MICHIE u.Mitarb. (65) beschrieben das Auftreten postoperativer Hypocalcämien (Serumcalcium unter $4,0 \text{ mval/l}$) nach Operation von hyperthyreoten Strumen bei 28 ($17,6 \%$) von 159 Frauen innerhalb von 12 - 24 Stunden nach der Operation. Alle Patientinnen waren mit Carbimazol vorbehandelt worden. Calcium-

bestimmungen wurden präoperativ, postoperativ täglich und im ersten, vierten und zwölften postoperativen Monat durchgeführt. Zwei (1,2 %) der 28 entwickelten eine Tetanie und 10 bedurften einer Calciumsubstitution am ersten postoperativen Tag. Insgesamt erhielten 18 Patientinnen orale oder intravenöse Gaben von Calcium während eines Zeitraumes von zwei Wochen bis drei Monaten nach der Operation, zwei davon sogar 3 bzw. 4 1/4 Jahre lang.

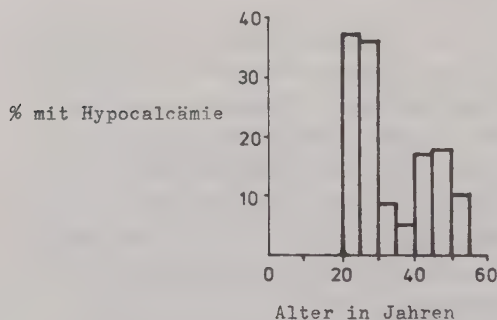


Abb.13: Die prozentuale Häufigkeit einer vorübergehenden postoperativen Hypocalcämie in verschiedenen Altersstufen nach partieller Schilddrüsenresektion bei 159 mit Carbimazol vorbehandelten Hyperthyreosepatientinnen (nach MICHIE und Mitarb. (65)).

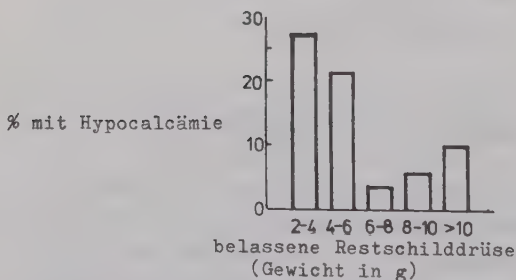


Abb.14: Die prozentuale Häufigkeit einer vorübergehenden postoperativen Hypocalcämie bei unterschiedlicher (geschätzter) Größe der Restschilddrüse nach partieller Schilddrüsenresektion bei 159 mit Carbimazol vorbehandelten Hyperthyreosepatientinnen (nach MICHIE u. Mitarb. (65)).

Die Häufigkeit des Auftretens einer postoperativen Hypocalcämie war abhängig von Alter ($p < 0,02$) und von der Größe der Restschilddrüse ($p < 0,02$). Die prozentuale Häufigkeit der Hypocalcämie war am höchsten in den Altersgruppen 20 - 29 Jahre (37 %) und 40 - 49 Jahre (17 %) (Abb.13). Das Intervall zwischen der Operation und dem Beginn einer behandlungsbedürftigen Hypocalcämie war bei den über 40jährigen doppelt so lang wie bei den Patienten zwischen 20 und 29 Jahren. Je größer die Restschilddrüse war um so seltener trat eine Hypocalcämie auf (Abb.14). Hier bestand keine Altersabhängigkeit.

Als Beispiel für den postoperativen Verlauf hier der Fall eines 19jährigen Mannes bei dem Symptome einer Hyperthyreose seit 4 Jahren bestanden. Er erhielt vor der Operation zwei Monate lang Carbimazol und 10 Tage lang Lugollösung. Zehn Stunden nach Teilresektion der Schilddrüse war sein Serumcalcium auf 3,4 mval/l gefallen und er entwickelte eine schwere Tetanie. Am dritten Tag lag der Wert trotz oraler Zufuhr von insgesamt 10 g elementarem Calcium bei 2,7 mval/l. Bis zum zehnten Tag erhielt er täglich mindestens 10 g Calcium, jedoch blieben die Serumwerte weiter unter 3 mval/l. Von diesem Zeitpunkt an wurden täglich 8,4 g Aluminiumhydroxyd zur Bindung des intestinalen Phosphates gegeben. Danach stieg das Serumcalcium langsam in den Normbereich. Die tägliche Vitamin D Zufuhr betrug nur 277/E pro Tag, so daß von dieser Seite keinerlei Beeinflussung der Calciumresorption bestand. Urin und Stuhl wurden zur Bestimmung der täglichen Calciumausscheidung in Dreitagesperioden gesammelt. Während der ersten 18 postoperativen Tage retinierte der Patient etwa 84 % der großen Calciummenge die er täglich erhielt (durchschnittlich 15 g/Tag, insgesamt etwa 220 g). Seine tägliche Retention lag also in diesen Tagen bei fast 10 g pro Tag. In den weiteren 15 Tagen nahm die fäkale Ausscheidung des Calciums, die bisher sehr gering gewesen war langsam zu, jedoch war noch einen Monat nach der Operation die Calciumbalance mit 5 g pro Tag positiv (Abb.15). Neun Wochen nach der Operation war der Patient hypothyreot mit einem PBI von 1,8 µg%. Er erhielt dann als Dauertherapie 0,2 mg l-Thyroxin pro Tag.

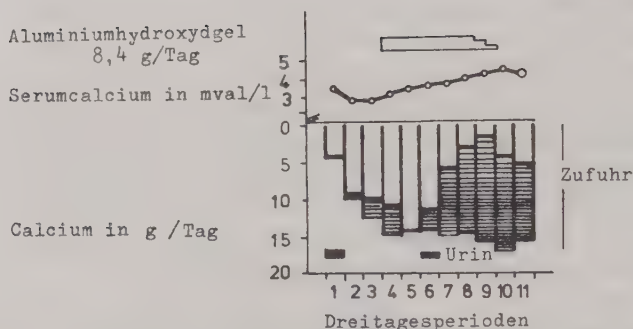


Abb.15: Die Calciumbalance bei einem 19jährigen Patienten nach subtotaler Schilddrüsenresektion (nach MICHIE u. Mitarb. (65)).

Um der These der Beeinträchtigung der Nebenschilddrüsenfunktion bei der Resektion hyperthyreoter Strumen als Grund für die postoperative Hypocalcämie zu begegnen, verglichen MICHIE u. Mitarb. (65) die Hypocalcämie- und Tetaniehäufigkeit bei dieser Operation mit deren Häufigkeit bei anderen Operationen im Halsbereich.

Bei der Resektion euthyreoter Strumen ($n = 117$) trat keinmal eine Hypocalcämie auf.

Bei der Entfernung von Nebenschilddrüsenadenomen ($n = 10$) mit Biopsie aller weiteren Epithelkörperchen und Belassen eines Äquivalentes von eineinhalb Nebenschilddrüsen entwickelten nur zwei (20 %) der Patienten eine Tetanie und bedurften einer Calciumsubstitution.

Unter 10 Patienten mit anaplastischem Schilddrüsenkarzinom, bei denen (meist nach Tiefenvorbestrahlung) die Schilddrüse total entfernt wurde, entwickelten vier (40 %) eine Hypocalcämie. Zwei von diesen bedurften einer Calciumsubstitution über etwa drei Monate. Nach Ansicht der Autoren könnten bei der Bestrahlung die Nebenschilddrüsen zerstört worden sein.

Bei zwei Patienten wurde eine Laryngopharyngektomie mit Thyreoparathyreoidektomie ausgeführt. Beide entwickelten eine Hypocalcämie, jedoch trat diese erst nach dem dritten postoperativen Tag auf und Parästhesien am achten Tag.

Nach Ansicht der Autoren spricht das frühere Einsetzen (12 bis 24 Stunden nach der Operation) und die Heftigkeit der Hypocalcämie bei den Hyperthyreosepatienten eher für eine ausheilende thyreogene Osteopathie mit hoher Avidität des Knochens für Calcium als für eine Hypocalcämie durch einen vorübergehenden Hypoparathyreoidismus.

In einer früheren Untersuchungsreihe fanden die Autoren nur bei zwei (0,7 %) von 266 Thyroidektomierten eine persistierende Hypocalcämie, die für einen Hypoparathyreoidismus sprach.

Auch Befunde von MURLEY und PETERS (68) sprechen eher für eine thyreogene Ursache der postoperativen Hypocalcämie. Diese Autoren untersuchten 118 bilateral resezierte Schilddrüsenpräparate auf versehentlich mitentfernte Epithelkörperchen und fanden solche bei 13 Fällen (11 %). Von den 118 waren allerdings nur 44 wegen Hyperthyreose operiert worden. Bei drei Patienten (2,6 %) trat eine Tetanie auf. Alle drei waren Hyperthyreosepatienten und eine Nebenschilddrüse fand sich nur bei einem dieser Patienten im Resektionspräparat. Dies zeigt, daß die postoperative Hypocalcämie nicht an die Mitentfernung von Nebenschilddrüsen gebunden ist und eher bei Hyperthyreosen vorkommt.

8.1.1.6 Therapie der Hypercalcämie

In der Literatur finden sich zahlreiche Fallstudien (5, 8, 13, 16, 22, 34, 51, 53, 71, 78) über Patienten mit erheblicher Hypercalcämie. Es wurden Werte bis über 8 mval/l beschrieben. Außer den Hyperthyreosesymptomen zeigten die Patienten meist Übelkeit, Erbrechen, starke Gewichtsabnahme und Polyurie.

Erhöht waren neben dem Serumcalcium meist die alkalische Phosphatase, der Harnstoff und das Kreatinin und im Urin die 24 h Calciumausscheidung. Alle diese Werte normalisierten sich unter Thyreostatischer und symptomatischer Therapie meist innerhalb von zwei bis acht Wochen. Eine differenzierte Beschreibung dieser Einzelfälle würde über den Rahmen dieser Arbeit hinausgehen. Eine Übersicht befindet sich bei PARFITT und DENT (71).

Es ist im Rahmen dieser Arbeit jedoch von Interesse, zu zeigen, daß sich in einigen Fällen allein unter thyreostatischer Medikation das Serumcalcium normalisierte (TWYXCROSS u.Mitarb. (78), PARFITT und DENT (71), GUYER (34)). Eine Übersicht der Labor-
daten geben Abb. 16 bis 19.

Bei anderen Patienten wurden die Thyreostatika mit symptomatisch wirkenden Substanzen kombiniert. DAVID u.Mitarb. (16) kombinierten Radiojod und Cortison, TWYXCROSS u.Mitarb. (78) benutzten Carbimazol, Phosphat und Cortisonacetat (Abb.19), KÖNIG und GUBLER (53) Carbimazol und Prednison und KLEEMANN u. Mitarb. (51) Propylthioracil, Phosphat und Radiojod. Eine calciumarme Diät hatte keinen eindeutigen Einfluß auf die Hypercalcämie (KLEEMANN u.Mitarb. (51), COOK u.Mitarb. (11)).

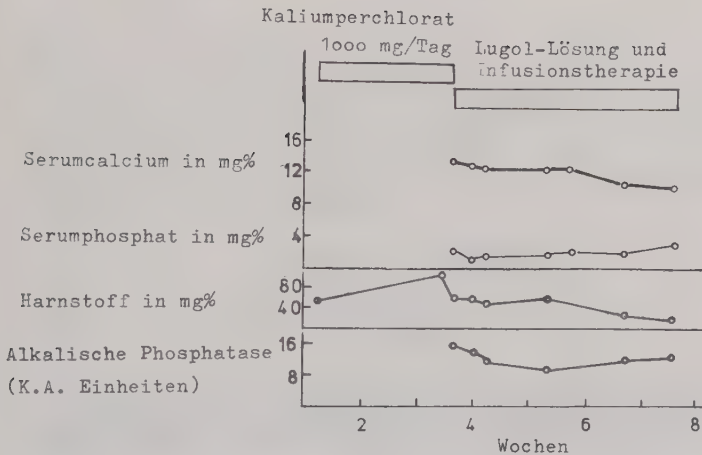


Abb.16: Verlauf eines 28jährigen Patienten unter thyreostatischer Behandlung (Calciumausscheidung im Urin 440 mg/24h nach GUYER (34)).

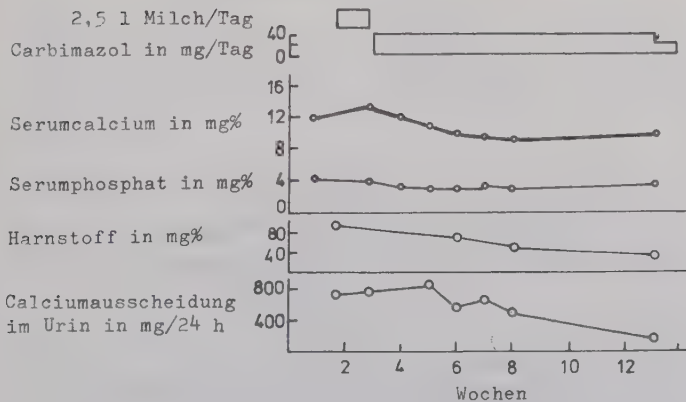


Abb.17: Verlauf eines 49jährigen Patienten unter Carbimazoltherapie (nach PARFITT und DENT (71)).

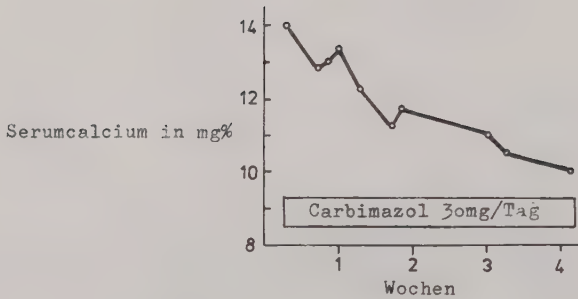


Abb.18: Serumcalcium unter Carbimazoltherapie bei einem 33jährigen Patienten (nach TWY CROSS u.Mitarb.(78)).

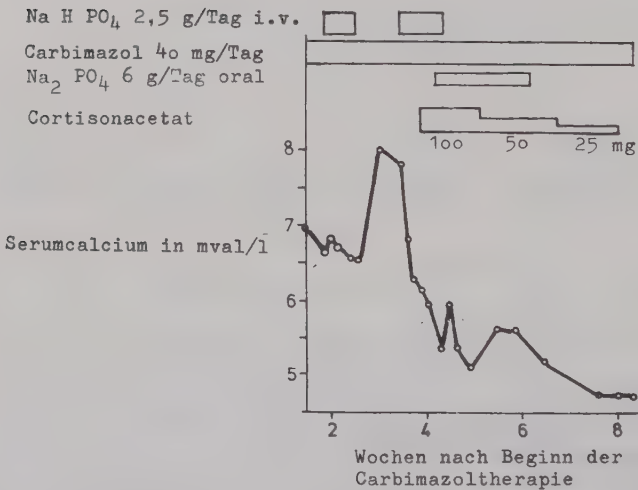


Abb.19: Verlauf der Serumcalciumwerte unter Therapie
Initiale Laborwerte: Phosphat 4,5 mg %, Calciumausscheidung im Urin 560 mg/Tag (nach TWY CROSS u.Mitarb. (78)).

8.1.2 Die renale Calciumausscheidung

Relativ viele Autoren, die sich mit dem Calciumstoffwechsel oder dem Knochen bei Hyperthyreose beschäftigten, haben auch die renale Calciumausscheidung untersucht. In diesem Abschnitt werden nur Arbeiten berücksichtigt, die entweder größere Patientenzahlen untersuchten, oder bei denen die untersuchten Patienten gleichzeitig eine Knochensymptomatik boten. Weiterhin werden einige interessant erscheinende Spezialuntersuchungen referiert.

8.1.2.1 Die Calciumausscheidung im 24 h Urin

ZWEIYMÜLLER und JESSERER (84) fanden bei drei Patienten (Alter 68, 42 und 43 Jahre, alle mit fortgeschrittener Osteopathie) in allen Fällen eine normale Calciumausscheidung (bei zweien Sulcowich ++, bei einem 170 mg/24h).

DAMBACHER u.Mitarb. (13) fanden bei neun von zehn Patienten Werte um 100 mg/24h. Einer schied 325 mg/24h aus. Bei ihm fand sich bei der Beckenkammbiopsie ein erhöhter Knochenabbau ohne entsprechend vermehrten Anbau.

MEGLIOLI (64) fand bei vier von sechs Patienten mit Osteopathie eine normale bei einem eine erhöhte (542 mg/24h) und bei einem eine verminderte (85 mg/24h) Calciumausscheidung im Urin.

Die Abb. 20 gibt einen Überblick über die Arbeiten der Autoren, die größere Patientenzahlen untersuchten und die Einzelwerte der Patienten (teilweise auch nach Therapie) aufführten.

CLERKIN u.Mitarb. (10) fanden unter Calciumarmer Diät (150 mg/Tag über 5 Tage) bei 5 von 15 Patienten eine erniedrigte und bei zweien eine erhöhte Calciumausscheidung. Bemerkenswerterweise fand sich bei vier der fünf Patienten mit verminderter

Calciumausscheidung radiologisch eine Knochensubstanzminderung. Überhaupt lag die Gruppe mit positivem radiologischem Befund in ihrer Calciumausscheidung deutlich niedriger als die gesunde Kontrollgruppe und die Patienten ohne röntgenologische Veränderungen (Abb. 21).

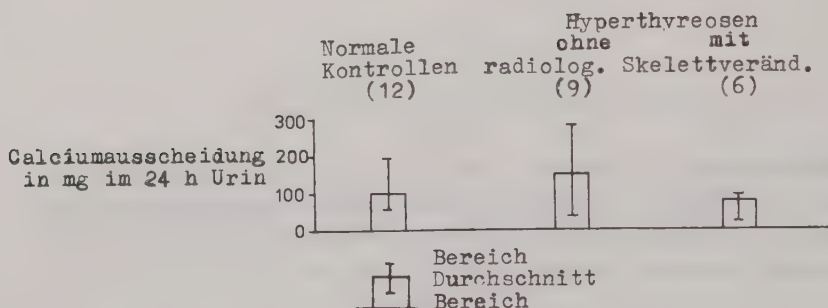


Abb.21: Die Calciumausscheidung im 24 h Urin bei Gesunden und bei Patienten mit Hyperthyreose mit und ohne radiologischer Aufhellung des Knochens (nach CLERKIN u.Mitarb. (10)).

Die Arbeit von ADAMS und Mitarb. (1) zeigt die breite Streuung der Werte der Calciumausscheidung bei einer in ihrem Calciumgehalt der individuellen häuslichen Ernährung angepassten Diät (Abb.20).

Die Arbeiten von LANGER (59) und HERNBERG und JAKOBSOB (43) vermitteln ein Bild über die Wirkung der Therapie der Hyperthyreose auf die renale Calciumausscheidung. Bei 30 der insgesamt 36 Patienten war die Calciumausscheidung nach Therapie (Radiojod, subtotale Resektion und Thyreostatika) wesentlich geringer geworden und in den Normbereich zurückgegangen. Besonders gut sprachen die Patienten mit den höchsten Werten auf die Therapie an. Nur sechs Patienten mit ohnehin normaler Calciumausscheidung hatten nach Therapie etwas höhere Werte als vor der Therapie (Abb.20).

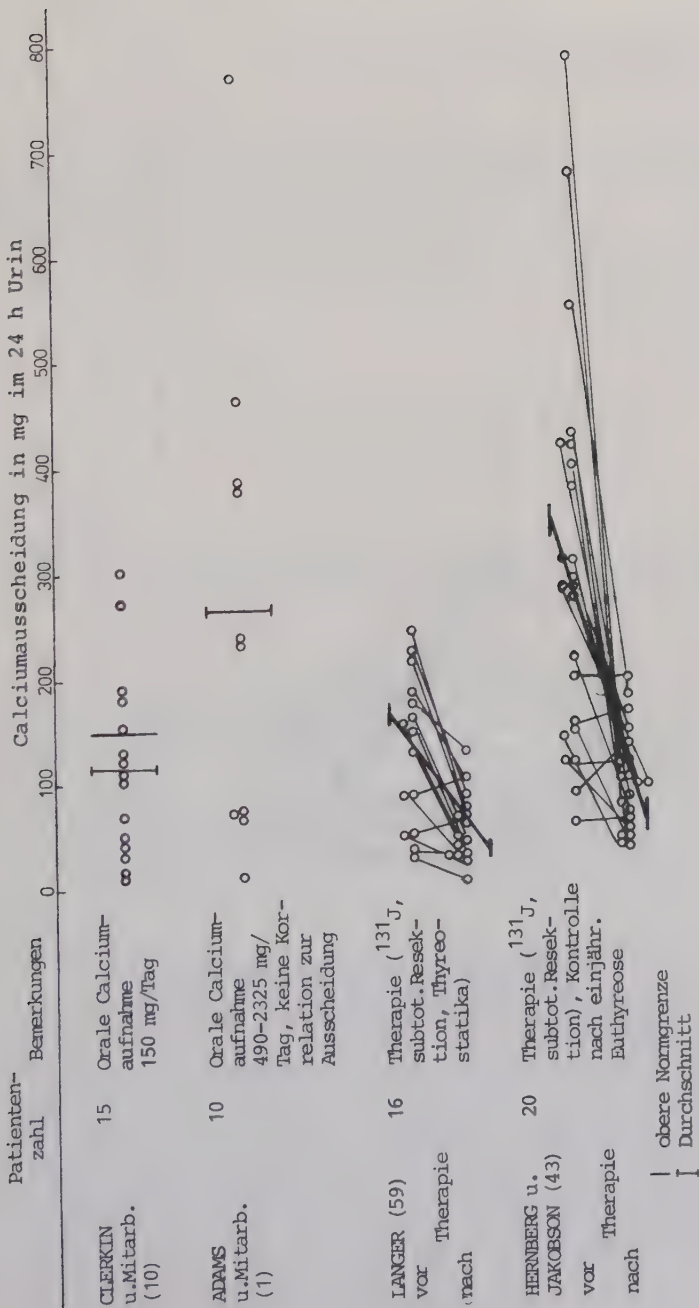


Abb. 20: Werte der 24 h Calciumausscheidung im Urin von Hyperthyreosepatienten in verschiedenen Arbeiten.

8.1.2.2 Das Verhältnis der Calcium- zur Kreatininausscheidung im Urin

WAYNE (82) fand bei 15 von 20 Patienten mit schwerer Hyperthyreose einen erhöhten Calcium-/Kreatininquotienten (Abb.22). Das bedeutet, daß die Calcium- gegenüber der Kreatininausscheidung erhöht war. Die auf diesem Wege ermittelte Hypercalcurie korrelierte direkt mit dem Grad der Hyperthyreose, gemessen am P B J (Abb.23).

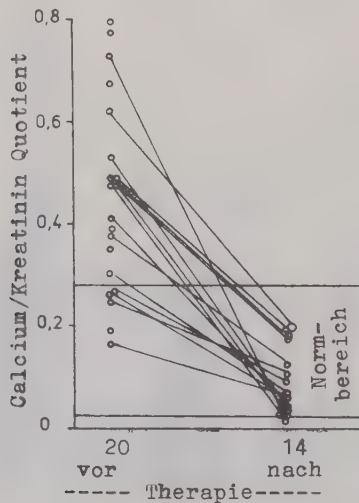


Abb.22: Der Calcium/Kreatinin Quotient im Urin von Patienten mit Hyperthyreose vor und nach Therapie mit thyreostatischen Medikamenten (nach WAYNE u. Mitarb. (82)).

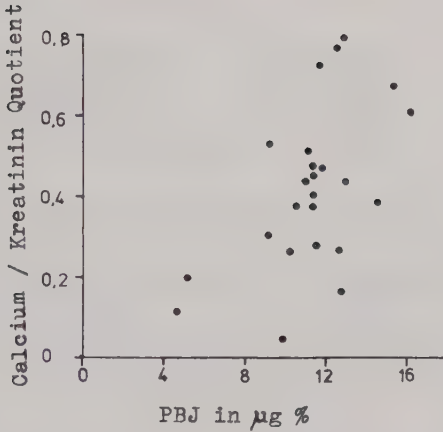


Abb.23: Das Verhältnis des Calcium/Kreatinin Quotienten im Urin zum PBJ bei einer Gruppe von Patienten mit Hyperthyreose (nach WAYNE u.Mitarb. (82)).

Nach medikamentöser thyreostatischer Therapie fiel der Quotient wieder in den Normbereich zurück (Abb.22). Diese Wirkung war teilweise schon 2 Wochen nach Therapiebeginn sichtbar und kann nach Ansicht des Autors nicht auf die in den meisten Fällen von Hyperthyreose gefundene Verminderung der Kreatininausscheidung zurückgeführt werden.

8.1.2.3 Die prozentuale Calciumretention im intravenösen Calciumbelastungstest

CLERKIN u.Mitarb. (10) führten diese Untersuchung bei 15 Patienten mit Hyperthyreose (1 Mann und 14 Frauen, davon 3 postmenopausal) und einer Kontrollgruppe von 12 altersentsprechenden Gesunden durch. Alle Versuchspersonen erhielten 5 Tage lang eine Diät mit einem Calciumgehalt von 150 mg/Tag. Am vierten und fünften Tag wurde jeweils als Kontrollwert der 24h-Urin gesammelt. Am sechsten Tag wurde bei allen eine intravenöse Calciumbelastung mit 10 mg/kg Calcium, mindestens also 600 mg pro Person durchgeführt.

Die prozentuale Calciumretention wurde nach folgender Formel berechnet:

$$100 \times \frac{\text{Calciumausscheidung am Infusionstag in mg/24h} - \text{durchschnittliche Calciumausscheidung an zwei Kontrolltagen in mg/24h}}{\text{infundiertes Calcium}}$$

Bei der Kontrollgruppe betrug die prozentuale Retention $50 \pm 10 \%$.

Bei 12 der 15 Hyperthyreoten war sie erhöht und betrug im Durchschnitt 72% ($p < 0,01$).

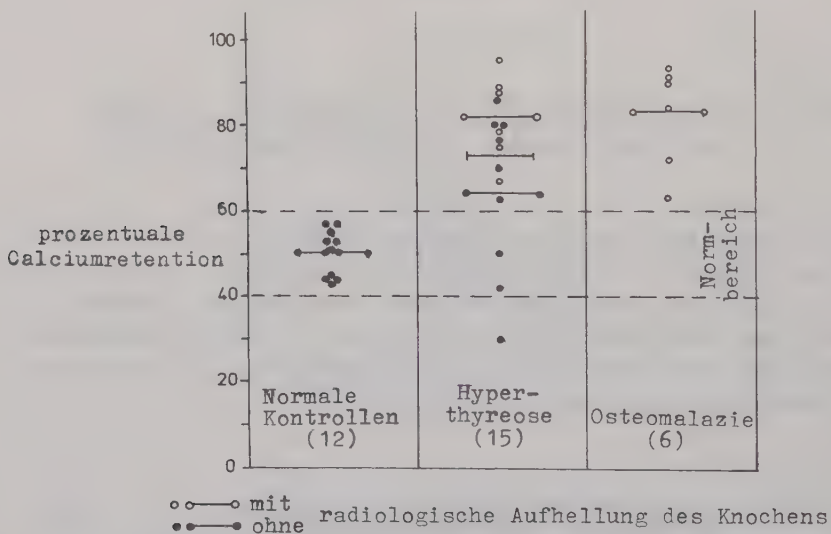


Abb. 24: Vergleich der prozentualen Retention von infundiertem Calcium bei Gesunden, Hyperthyreoten mit und ohne radiologischer Aufhellung des Skelettes und Patienten mit Osteomalazie (nach CLERKIN u. Mitarb. (10)).

Die Autoren verglichen die Werte der prozentualen Calciumretention mit den radiologischen Skelettbefunden. Hier zeigte sich, daß die Calciumretention bei den Patienten mit einer radiolo-

gischen Aufhellung der Knochenstruktur signifikant gegenüber den Hyperthyreoten ohne radiologischer Veränderungen und gegenüber der Kontrollgruppe erhöht war. Bei den ersteren entsprach die Retention in ihrer Höhe der von Patienten mit Osteomalazie (Abb.24).

Von BORDIER u.Mitarb. (7) wurde eine ähnliche Calciumretentionsuntersuchung durchgeführt. Bei dem Calciuminfusionstest nach HOWARD fand er bei drei Frauen mit Hyperthyreose einen prozentualen Calciumverlust im 24h-Urin von 12 %, 17 %, und 18 %. Die Werte lagen unterhalb bzw. im unteren Normbereich der Werte einer Kontrollgruppe von 20 Personen, die $25 \% \pm 8$ auswichen.

Auch diese Arbeit zeigt eine nach intravenöser Calciumgabe erhöhte Calciumretention bei Hyperthyreose.

8.1.2.4 Die prozentuale renale Calcium-Reabsorption und der renale Calcium-Clearance vor und nach Therapie mit Neo-Mercazol

LAAKE (56) verglich die renale Calcium-Reabsorption und den renalen Calcium-Clearance von zwei Patienten mit Hyperthyreose mit den Werten von 14 gesunden Probanden. Bei allen wurden jeweils zwei bis fünf Clearanceuntersuchungen von je vier bis sechs Stunden Dauer durchgeführt. Bei den Gesunden betrug die durchschnittliche renale Calciumreabsorption $97,3 \pm 1,6 \%$ (Bereich 93 - 99,5 %). Der durchschnittliche renale Calcium-Clearance betrug $3,1 \pm 1,98$ ml/Min. (0,2 - 0 ml/Min., die meisten Werte lagen zwischen 2,5 und 4 ml/Min).

Während die Werte interindividuell stark schwankten, waren die individuellen Schwankungen nur sehr gering. Es bestand keine Korrelation zwischen der glomerulären Filtrationsrate und der Calcium-Reabsorption.

Die beiden Patienten mit Hyperthyreose zeigten eine im unteren Normbereich liegende prozentuale renale Calcium-Reabsorption (97 und 96 %). Nach Neo-Mercazol-Therapie und Normalisierung des Grundumsatzes stieg sie bei beiden auf 99 %. Der renale Calcium-Clearence lag mit 3,3 und 3,5 ml/Min nahe dem Durchschnittswert. Nach Neo-Mercazol-Therapie sank er auf 0,7 bzw. 1,4 ml/Min. (Abb.25)

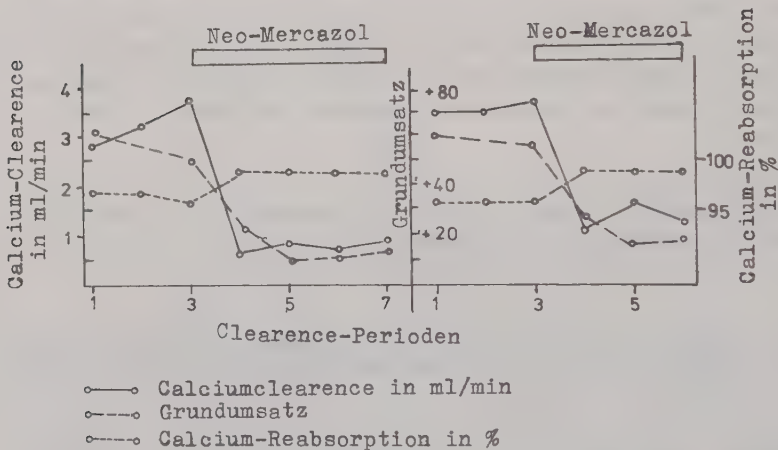


Abb.25: Calcium-Clearence und -Reabsorption in Prozent im Vergleich zum Grundumsatz bei zwei Patienten mit Hyperthyreose (nach LAAKE (56)).

Nach Ansicht des Autors sprechen diese Befunde dafür, daß die renale Schwelle für Calcium bei Hyperthyreose verändert ist und daß nach Normalisierung des Grundumsatzes wieder eine normale Calcium-Reabsorption stattfindet. Thyroxin erhöhe zwar die glomeruläre Filtration, jedoch hatten die zwei hyperthyreoten Patienten einen im Normbereich liegenden endogenen Kreatinin-Clearence. Die renale Reabsorption von Calcium sei unabhängig von der glomerulären Filtration. Er vermutet daher einen direkten Thyroxineffekt auf die Tubuluszellen.

8.1.3 Radiocalciumkinetik

8.1.3.1 Intestinale Calciumresorption

MONTZ u.Mitarb. (67) fanden die intestinale Calciumresorption bei fünf von elf Hyperthyreosepatienten vermindert, zwei weitere wiesen grenzwertig niedrige und vier normale Werte auf. Zwischen Calciumresorption und Hyperthyreosegrad bestand keine Korrelation (Tab.8).

BORDIER u.Mitarb. (7) fanden bei drei Patientinnen die Resorption in allen Fällen vermindert (Tab.9).

Von neun von ADAMS u.Mitarb. (1) untersuchten Patienten zeigten vier eine normale, einer eine erniedrigte und drei eine erhöhte intestinale Calciumresorption. Die Patienten mit der erhöhten Resorption hatten auch die größte orale Calciumzufuhr.

8.1.3.2 Fäkaler Verlust endogenen Calciums

Der fäkale Verlust endogenen Calciums lag bei den drei Patientinnen von BORDIER u.Mitarb. (7) im Normbereich (Tab.9).

Neun der elf Patienten von MONTZ u.Mitarb. (67) zeigten einen erhöhten Verlust, bei zweien mit nur leichter Hyperthyreose war er normal. Es bestand eine signifikante Rangkorrelation zwischen dem endogenen fäkalen Calciumverlust und dem klinischen Grad der Hyperthyreose ($p < 0,001$) bzw. den T_3 - und T_4 -Werten ($p < 0,05$, Tab.8).

8.1.3.3 Der "Calciumpool"

Unter dem Calciumpool versteht man die Calciummenge die sich in Blut und Weichteilen intra- und extrazellulär befindet, sowie den fiktiven rasch austauschbaren Knochenpool (SACK (76)).

Patient Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Normalbereich $\bar{x} \pm 2S$
Serum-T ₃ (RIA) (µg/100 ml)	0,21	0,17	0,54	0,26	0,31	0,35	0,36	0,13	0,60	0,75	0,88	0,04 - 0,17
Serum-T ₄ (RIA) (µg/100 ml)	3,0	10,5	12,5	15,0	27,0	24,0	15,5	20,0	12,5	19,0	28,0	4,4 - 14,3
klin. Schweregrad d. Hyperthyreose	+	+	++	++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	
Serum-Calcium (mg/100 ml)	9,9	9,5	9,6	10,0	10,7	10,4	10,1	9,5	10,2	10,7	10,3	8,9 - 11,1
Urin-Calcium (mg/kg/Tag)	3,5	0,7	3,2	2,6	2,6	2,4	3,8	3,5	4,5	2,6	6,9	0,8 - 5,0
Endogenes Fäces- Calcium (mg/kg/Tag)	2,0	4,9	2,2	5,7	5,4	3,7	5,2	4,8	7,1	7,1	6,6	0,9 - 3,7
Intestinale Ca-Re- sorption (% appl. Dosis)	16	23	29	37	9	18	14	38	20	13	29	19 - 38
Calcium-Pool (mg/kg)	69	88	76	85	90	74	106	97	141	124	128	50 - 71
Ca-Akkretion (mg/kg/Tag)	9,0	11,3	11,9	16,8	21,1	17,8	19,3	21,5	35,0	36,7	19,9	9,0 - 13,4

Tab. 8: Radiocalciumkinetik, Serumthyroxin- (T₄) und Trijodthyroninwerte (T₃) und geschätzter klinischer Schweregrad der Hyperthyreose bei 11 Patienten (nach MONTZ u. Mitarb. (67)).

	Normaler Durchschnitt*	Patient Nr.		
	± 2 S.D.	1	2	3
Alter		47	51	55
Krankheitsdauer in Jahren		1	4	20
Zufuhr (mg/Tag)	677 $\pm$ 120	546	639	604
Fäkale Ausscheidung (mg/Tag)	489 $\pm$ 210	560	756	576
Calciurie (mg/Tag)	159 $\pm$ 128	267	207	263
Endogener fäkaler Calciumverlust (mg/Tag)	157 $\pm$ 74	90	116	84
Prozentuale Resorption im Darm (%)	49 $\pm$ 20	14	12	19
Balance (mg/Tag)	+14 $\pm$ 102	-281	-324	-235
Pool (mg)	6750 $\pm$ 2000	6590	4900	12220
Akkretionsrate (mg/Tag)	917 $\pm$ 128	1570	1038	2916
Resorptionsrate (mg/Tag)	902 $\pm$ 118	1851	1273	3151

Tab. 9: Calciumbilanz und Radiocalciumkinetik bei drei Hyperthyreosepatientinnen (nach BORDIER und Mitarb. (7)).

Von den elf Patienten von MONTZ u.Mitarb. (67) hatten zehn einen vergrößerten Calciumpool. Es bestand eine signifikante Korrelation zwischen diesem Wert und dem klinischen ($p < 0,001$) und hormonellen (T_3, T_4 ; $p < 0,05$) Hyperthyreosegrad (Tab.8). BORDIER u.Mitarb. (7) fanden nur bei einer ihrer drei Patientinnen einen vergrößerten Calciumpool (Tab.9).

8.1.3.4 Die Calciumakkretionsrate

Bei Calciumakkretions- oder Knocheneinbauraten ist die Calciummenge, die den Calciumpool außer der in Urin, Schweiß und Fäzes ausgeschiedenen Menge verläßt (SACK (76)). Acht der elf Patienten von MONTZ u.Mitarb. (67) zeigten erhöhte Werte (Tab.8) wobei das Ausmaß der Steigerung dem klinischen ($p < 0,001$) und dem hormonellen (T_3, T_4 ; $p < 0,05$) Hyperthyreosegrad korrelierte. Auch zwei der drei Patientinnen von BORDIER u.Mitarb. (7) hatten eine erhöhte Akkretionsrate (Tab.9).

Diese Befunde stimmen auch mit den Ergebnissen histologischer Untersuchungen beider Autorengruppen überein (7, 67), die einen vermehrten Knochenumbau am Beckenkamm fanden.

8.1.4 Die Calciumbilanz vor und nach Therapie der Hyperthyreose

MONTZ u.Mitarb. (67) fanden bei allen 11 Patienten (Tab.7) unter einer täglichen oralen Zufuhr von etwa 700 mg Calcium eine negative Bilanz zwischen 50 und 560 mg/Tag. Serumcalcium und Calciurie waren in allen Fällen normal. Die intestinale Resorption war normal oder vermindert und die fäkale Ausscheidung endogenen Calciums gesteigert (Tab.8).

COOK u.Mitarb. (11) führten bei neun Hyperthyreosepatienten über einen Zeitraum von 50 bis 110 Tagen detaillierte Calciumbilanzstudien durch. Der Calciumgehalt der Nahrung lag zwischen

900 und 1700 mg/Tag. Alle Patienten hatten vor Beginn der thyreostatischen Behandlung eine negative Calciumbilanz mit Werten zwischen 80 und 800 mg/Tag. Bei vier Patienten überschritt die tägliche fäkale Calciumausscheidung die orale Zufuhr mit Werten von 50 bis 200 mg. Die Calciurie lag zwischen 100 und 800 mg/Tag.

Unter Therapie mit Methylothiouracil (n = 8) oder Radiojod (n = 1) kam es bei allen Patienten zu einer Verminderung der Calciumausscheidung in Urin und Stuhl. Innerhalb eines Zeitraumes von zwei bis fünf Wochen wurde die Bilanz bei allen Patienten positiv.

Eine zusätzliche Medikation von Calciferol, Methyltestosteron oder Stilbösterol mit Methyltestosteron hatte weder für sich noch in Kombination mit Methylothiouracil einen Einfluß auf die Calciumbilanz. Genauso wenig konnte durch vermehrte oder verminderte orale Calciumgabe eine Wirkung erzielt werden. Abb.26 und Abb.31 zeigen einen typischen Verlauf der Calciumbilanz unter Methylothiouracil und den Einfluß von veränderter Calciumzufuhr.

KLEEMAN u.Mitarb. (51) berichten von einem 56 Jahre alten Patienten mit Hypercalcämie. Sie untersuchten dessen Calciumbilanz über einen Zeitraum von 125 Tagen. Die tägliche Calciumzufuhr betrug 1 g. Die Ausscheidung im Stuhl lag während der ganzen Zeit höher als 1 g/Tag, die Calciurie zwischen 200 und 300 mg/Tag. So betrug der tägliche Calciumverlust mindestens 200 bis 300 mg/Tag.

Unter hoher Phosphatgabe sank die renale Calciumausscheidung auf 40 bis 50 mg/Tag, stieg aber nach Absetzen wieder auf den Ausgangswert.

Calciumarme Diät (100 mg/Tag) machte die Bilanz noch stärker negativ. Unter Therapie mit Radiojod und Propylthiouracil verminderte sich die renale Calciumausscheidung auf 40 mg/Tag.

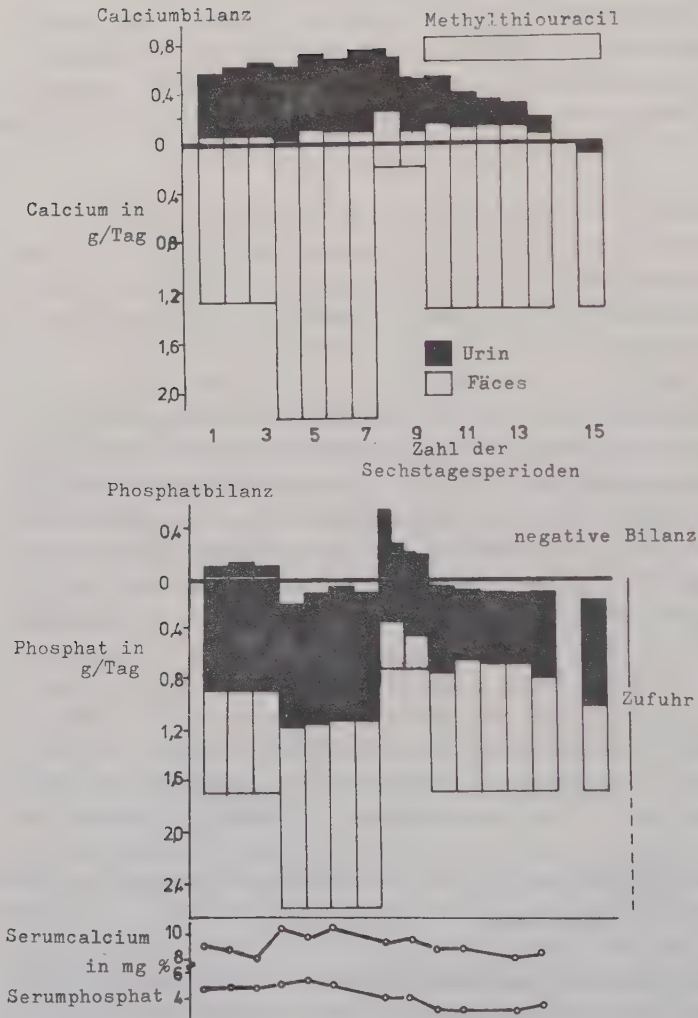


Abb. 26: Calcium-, Phosphatbilanz, Serumcalcium und Serumphosphat bei einer 44jährigen Hyperthyreosepatientin unter calcium- und phosphatreicher und -armer Diät und unter Therapie mit Methylthiouracil (nach COOK u. Mitarb. (11)).

Da jedoch der enterale Verlust weiterhin die Zufuhr übertraf, blieb die Bilanz negativ (Abb.27).

Innerhalb der gesamten Untersuchungsperiode betrug der gesamte Calciumverlust des Patienten 39 g. Das entspricht 3 bis 4 % des gesamten im Körper vorhandenen Calciums. Radiologische Zeichen einer Knochensubstanzminderung fanden sich jedoch nicht.

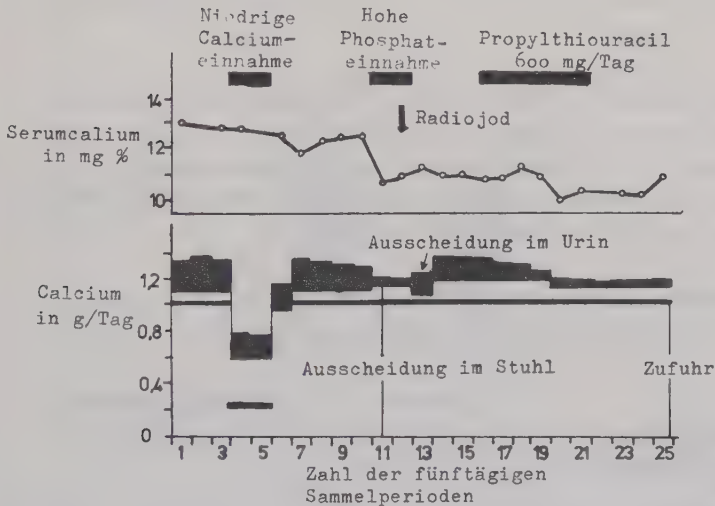


Abb.27: Serumcalcium und Calciumbilanz eines 56jährigen Patienten unter Therapie (nach KLEEMAN u.Mitarb. (51)).

Auch BORDIER u.Mitarb. (7) fanden bei ihren drei Patientinnen eine negative Bilanz. Der tägliche Verlust betrug 230 - 330 mg bei einem Calciumgehalt der Diät um 600 mg/Tag. Die Ausscheidung im Urin lag im oberen Normbereich, die Calciumresorption im Darm war vermindert, der Verlust endogenen Calciums normal. Bei zweien war die Ausscheidung im Stuhl höher als die orale Zufuhr.

LAAKE (55) maß bei 12 Patienten unter calciumarmer Diät (80 - 120 mg/Tag) die Differenz zwischen oraler Zufuhr und Ausscheidung im Urin. Sieben von ihnen schieden zwischen 58 und 494 mg Calcium pro Tag mehr aus als sie zugeführt bekamen. Von diesen sieben erhielten fünf eine Tapazol- oder Jodbehandlung, worauf bei vieren die Ausscheidung im Urin unter die zugeführte Menge absank. Den größten Calciumverlust zeigten zwei jüngere Patienten (23 und 39 Jahre alt, 383 und 494 mg Calciumverlust/Tag) ohne röntgenologische Knochenveränderung. Bei fünf Patienten lag die Calciurie um 0,8 bis 39,5 mg/Tag niedriger als die orale Aufnahme.

Auch AUB u.Mitarb. (3) fanden unter Calciumarmer Diät (200 - 300 mg/Tag) bei Patienten mit M.Basedow (n = 3) und mit autonomem Adenom (n = 2) eine erhöhte Calciumausscheidung in Urin und Fäzes bezogen auf kg Körpergewicht. Bei der Kontrollgruppe betrug der Durchschnittswert 4,2 mg/kg/Tag.

Bei den Hyperthyreoten lagen die Werte vor Therapie wesentlich höher als nach der operativen Behandlung (Tab.10).

Fall Patient Nr.	M. Basedow		Autonome Adenome		
	1	2	3	4	5
Werte vor Therapie (mg/kg/Tag)	27	16	9	7	5,5
Werte nach operativer Behandlung (mg/kg/Tag)	14,5	7,7	4	3,1	3,3

Tab.10: Werte der Calciumausscheidung in Urin und Stuhl bei fünf Hyperthyreosepatienten. Es wurden jeweils die Mittelwerte von drei bis fünf dreitägigen Sammelperioden berechnet. Der Mittelwert der Kontrollgruppe (n = 13) lag bei 4,2 mg/kg/Tag (nach AUB u.Mitarb. (3)).

8.1.5 Der Einfluß von Schilddrüsenhormonen auf Parameter des Calciumstoffwechsels von Gesunden

AUB u.Mitarb. (3) gaben zwei euthyreoten, gesunden Versuchspersonen Thyroxin und Schilddrüsenextrakt. Nach einigen Tagen stieg der Grundumsatz und es zeigten sich leichte Hyperthyreose-symptome. Bei konstant niedrigem Calciumgehalt der Nahrung (um 300 mg/Tag) kam es zu einer deutlichen Steigerung der Gesamtausscheidung von Calcium in Stuhl und Urin. Am deutlichsten war dies bei der Calciurie (Abb.28).

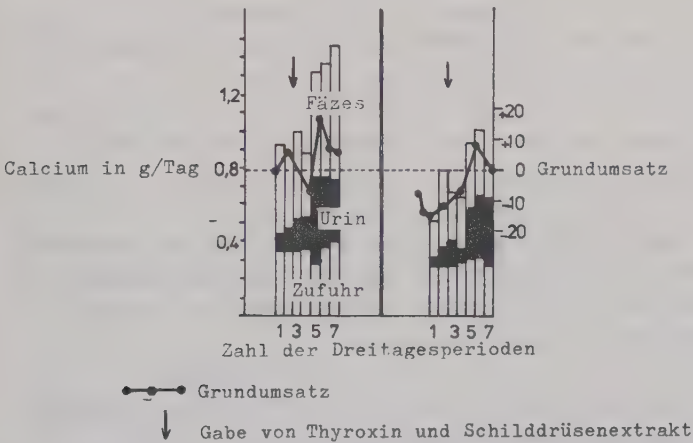


Abb.28: Veränderung der Calciumausscheidung in Stuhl und Urin und des Grundumsatzes nach Gabe von Schilddrüsenhormon (nach AUB u.Mitarb. (3)).

8.2 Phosphatstoffwechsel

8.2.1 Das Serumphosphat

8.2.1.1 Das Serumphosphat vor Therapie der Hyperthyreose

ADAMS u.Mitarb. (1) fanden bei einem von zehn Patienten einen erhöhten Serumphosphatwert (4,8 mg%). Der Durchschnittswert dieser Gruppe lag mit $4,01 \pm 0,14$ mg % (S.E.) signifikant höher als bei der Kontrollgruppe ($3,2 \pm 0,1$ mg %; $P < 0,001$).

Zwei von elf Patienten von MONTZ u.Mitarb. (67) hatten erhöhte Werte (5,7 und 5,4 mg %).

LANGER (59) fand bei zwei von elf Patienten erhöhte Werte (4,3 und 4,7 mg % , Abb.29).

CLERKIN u.Mitarb. (10) fanden bei neun von fünfzehn Patienten erhöhte Phosphatwerte im Serum. Sechs von ihnen waren auch hypercalcämisch. Alle Patienten standen unter calciumarmer Diät (150 mg/Tag).

LAAKE (56) fand bei siebzehn Patienten nur normale Phosphatwerte (2,5 bis 4,4 mg %).

BAXTER und BONDY (5) untersuchten 77 Patienten. Zehn von diesen hatten erhöhte Werte (vier von ihnen waren auch hypercalcämisch) und elf hatten erniedrigte Werte (Normbereich 3,1 bis 4,5 mg %, Durchschnittswert 3,8 mg %).

COOK u.Mitarb. (11) fanden bei neun Hyperthyreosepatienten einen signifikant höheren Durchschnittswert (4,25 mg %) als bei der Kontrollgruppe (3,5 mg %; $P < 0,01$).

Auch 18 Patienten von MALAMOS u.Mitarb. (60) hatten einen signifikant höheren Durchschnittswert als die Kontrollgruppe.

36 Hyperthyreosepatienten von HARDEN u.Mitarb. (39) hatten keinen signifikant höheren Durchschnittswert des Serumphosphates (3,5 mg %) als die Kontrollgruppe (3,47 mg %). Es bestand keine Korrelation zum PBJ. Die Werte lagen zwischen 2,0 und 4,6 mg % (Normbereich 2,5 bis 4,5 mg %). Vier Patienten hatten erniedrigte, einer einen erhöhten Wert.

8.2.1.2 Serumphosphat nach Therapie der Hyperthyreose

COOK u.Mitarb. (11) fanden bei neun Patienten nach Hyperthyreosetherapie einen signifikant niedrigeren durchschnittlichen Serumphosphatwert (3,74 mg %) als vor der Therapie (4,25 mg %; $p < 0,02$). Der Unterschied zur Kontrollgruppe war nicht signifikant (3,5 mg %, $p > 0,1$).

LANGER (59) konnte kein signifikantes Absinken des Serumphosphates unter Therapie der Hyperthyreose nachweisen. Zwei erhöhte Werte normalisierten sich. Zwei Werte stiegen an und die übrigen sieben fielen leicht ab (Abb.29).

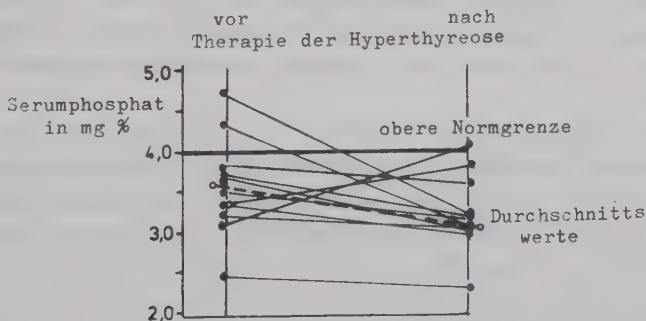


Abb.29: Änderungen des Serumphosphatspiegels unter Hyperthyreosetherapie bei 11 Patienten (nach LANGER (59)).

8.2.1.3 Serumphosphat bei Hyperthyreose und gleichzeitigem Hyperparathyroidismus

Zwei Patienten von BORTZ u.Mitarb. (8) mit gleichzeitiger Hyperthyreose und Hyperparathyreoidismus hatten deutlich niedrigere Serumphosphatwerte (2,4 und 2,0 mg %) als sieben Hyperthyreosepatienten der gleichen Untersuchungsreihe (2,9 bis 5,6 mg %; Durchschnittswert 4,2 mg %). Nach Resektion der Schilddrüse und Entfernung des Nebenschilddrüsenadenoms stieg das Serumphosphat bei beiden Patienten an (3,7 und 3,4 mg %).

8.2.1.4 Serumphosphat bei Hypercalcämie

TRYCROSS u.Mitarb. (78) fanden bei zwei von drei Patienten mit Hyperthyreose und Hypercalcämie erniedrigte und bei einem einen normalen Serumphosphatwert (2,9, 3,5 und 4,5 mg %; Normbereich 4,3 bis 5,1 mg %).

KÖNIG u. GUBLER (53) beschrieben einen Patienten mit Hypercalcämie, dessen Serumphosphatwert normal war (5,15 mg %). Unter der Therapie der Hyperthyreose und der Hypercalcämie sank der Phosphatwert (allerdings noch innerhalb des Normbereiches) auf 2,1 mg %).

Auch ein Patient von DAVID u.Mitarb. (16) hatte normale Phosphatwerte (4,3 bis 4,8 mg %). Nach Therapie von Hyperthyreose und Hypercalcämie lagen die Werte niedriger (3,3 bis 4,0 mg %).

8.2.2 Die renale Phosphatausscheidung

8.2.2.1 Der Phosphat-Exkretionsindex (PEI)

Der Phosphat-Exkretionsindex (PEI) wurde von NORDIN und FRASER (69a) folgendermaßen definiert:

$$\text{PEI} = \frac{P_{\text{Urin}} \times \text{Kr}_{\text{Serum}}}{P_{\text{Serum}} \times \text{Kr}_{\text{Urin}}} - (0,055 \times P_{\text{Serum}} - 0,07)$$

wobei P und Kr die Konzentration von Phosphat und Kreatinin in Serum und Urin darstellen.

Der Index zeigt das Ausmaß, in dem das Verhältnis Phosphatclearance / Kreatininclearance von der Höhe des vorgegebenen durchschnittlichen Serumphosphatspiegels abhängt. Der Normbereich liegt zwischen - 0,09 und + 0,09. Hohe Werte findet man beim Hyperparathyreoidismus, niedrige beim Hypoparathyreoidismus.

HARDEN u.Mitarb. (39) fanden bei 36 Hyperthyreosepatienten niedrige PEI-Werte (zwischen - 0,15 und + 0,04). Bei 12 Patienten lagen die Werte unterhalb der unteren Normgrenze. Der Durchschnittswert der Gruppe lag mit - 0,08 deutlich niedriger als bei der Kontrollgruppe (+ 0,001; Abb.30). Es bestand keine Korrelation zwischen PBJ und der Höhe des PEI.

MONTZ u.Mitarb. (67) fanden bei zwei von elf Patienten erniedrigte PEI-Werte (< - 0,09).

GUYER (34) fand bei einem Patienten mit Hyperthyreose und Hypercalcämie einen normalen PEI (+ 0,075).

ADAMS u.Mitarb. (1) bestimmten den PEI bei 10 Patienten. Die Werte waren insgesamt niedrig, der Durchschnittswert lag bei - 0,07 $\pm$ 0,015 (SE). Zwei Patienten hatten subnormale Werte (Abb.30).

8.2.2.2 Die Reaktion des PEI auf orale Phosphatbelastung

HARDEN u.Mitarb. (39) untersuchten die Reaktion des PEI auf hohe orale Phosphatgaben (2 g Phosphat täglich über vier Tage) bei 19 Patienten.

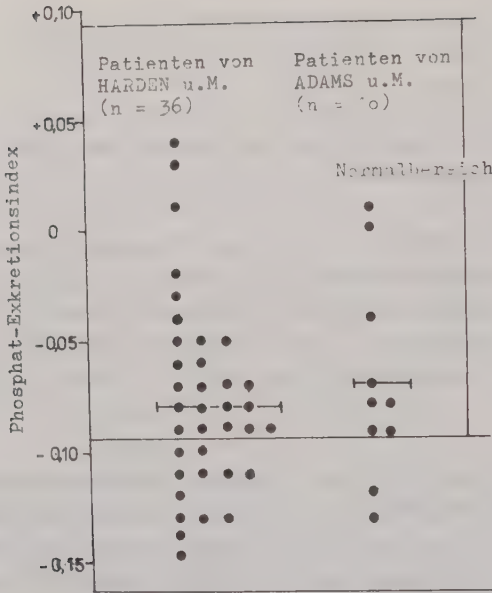


Abb.30: Phosphat-Exkretionsindex bei 46 Hyperthyreosepatienten (nach HARDEN u.Mitarb. (39) und ADAMS u.Mitarb. (1)).

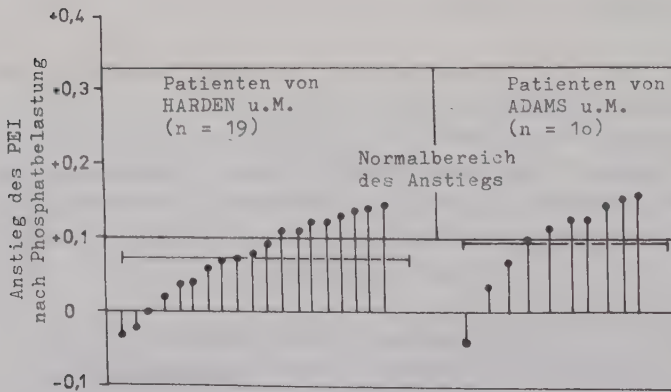


Abb.30a: Der Anstieg des Phosphat-Exkretionsindex nach oraler Phosphatbelastung bei 29 Hyperthyreosepatienten (nach ADAMS u.Mitarb. (1) und HARDEN u.Mitarb. (39)).

Vier zeigten ein nur geringes Ansteigen des PEI, bei neun stieg er bis über die untere Normgrenze. Bei sechs Patienten änderte sich der PEI nur gering oder garnicht. Der durchschnittliche Anstieg war mit $+ 0,075$ hochsignifikant geringer als bei der Kontrollgruppe ($+ 0,200$; $p < 0,001$; Abb.30a).

Unter gleichen Versuchsbedingungen untersuchten ADAMS u.Mit-
arb. (1) zehn Patienten. Die Autoren fanden bei drei Patienten einen zu geringen Anstieg des PEI (Abb.30a). Der durchschnittliche Anstieg betrug $0,096 \pm 0,02$ (SE) und lag demnach auch an der unteren Normgrenze.

8.2.3 Die Phosphatbilanz

COOK u.Mitarb. (11) maßen die Phosphatbilanz bei neun Hyperthyreosepatienten während eines Zeitraumes von 50 bis 110 Tagen. Die tägliche Phosphatzufuhr wurde für jeden Patienten konstant gehalten und betrug 1,2 bis 1,7 g/Tag je nach Patient. Die Bilanz zeigte kein konstantes Verhalten. Fünf Patienten hatten eine negative Bilanz mit Verlusten zwischen 50 und 500 mg/Tag. Bei zweien war die Bilanz ausgeglichen und zwei hatten eine positive Bilanz mit Werten zwischen 50 und 300 mg/Tag. Die Calciumbilanz war bei allen neun Patienten negativ.

Eine Erhöhung der Phosphatgabe von 1,7 auf 2,6 g/Tag bei einem Patienten machte dessen Bilanz leicht positiv. Gleichzeitig wurde allerdings auch die Calciumzufuhr von 1,3 auf 2,2 g erhöht. Bei Verminderung der Phosphatzufuhr auf 700 mg/Tag und der Calciumzufuhr auf 200 mg/Tag wurde die Phosphatbilanz wieder deutlich negativ (Abb.26).

Unter Therapie mit Methylthouracil ($n = 8$) oder Radiojod ($n = 1$) wurde die Bilanz bei allen Patienten positiv. Am deutlichsten war dies bei den Patienten, die auch eine ausgeprägtere Calciumstoffwechselstörung aufwiesen. Bei den Patienten, die schon vor Therapiebeginn eine positive Phosphatbilanz hatten, wurde diese unter der Therapie noch deutlicher positiv. Einen typischen Verlauf zeigt Abb.31.

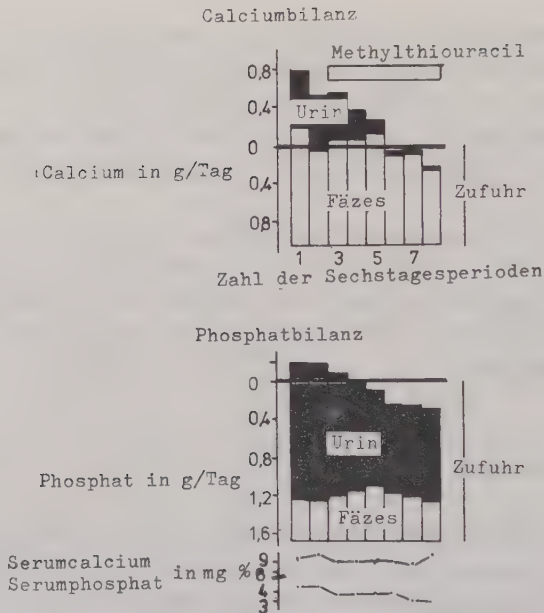


Abb.31: Calcium- und Phosphatbilanz bei einem 38jährigen Mann unter Therapie mit Methylthiouracil (nach COOK u.Mitarb. (11)).

8.2.4 Die Radiophosphoraufnahme des Knochens in vitro bei Hyperthyreose

ENGFELDT und ZETTERSTRÖM (21) zeigten, daß im Knochen nach Radiophosphorgabe neugebildeter Knochen gegenüber alten Knochen die Hauptaktivität zeigt und daß die Radiophosphoraufnahme somit ein Maß für die Knochenneubildung ist. Diese erhöhte Einbaurrate in jungen Knochen ließ sich sowohl in vivo wie in vitro nachweisen. Ähnliches gilt auch für den Calciumstoffwechsel.

HERNBERG (42) prüfte die Radiophosphoraufnahme des Knochens in vitro bei Patienten mit Schilddrüsenerkrankung (n = 34)

und mit Hyperparathyreoidismus (n = 1) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (n = 11).

Aus Beckenkamm punktaten wurde Knochensubstanz gewonnen, die gemahlen, mit Alkohol und Äther vorbehandelt, getrocknet und dann durch ein Sieb mit einer Maschenweite von etwa 100 μ gepreßt wurde. Zu jeweils 100 mg des auf diese Weise von jedem Patienten gewonnenen Knochenpuders wurden 4 ml einer 0,005 molaren Phosphatlösung, die ^{32}P in einer Konzentration von $2 \times 10^{-2} \mu\text{C}/\text{ml}$ enthielt zugegeben. Nach 24stündiger Inkubation und mehrfachem Waschen und Zentrifugieren wurde die Radioaktivität des Knochenpuders und des Überstandes nach der Inkubation gemessen. Aus dem Phosphatgehalt von Knochenpuder und Überstand und aus den Ergebnissen der Aktivitätsmessungen wurde die prozentuale Phosphoraufnahme des Knochenpuders errechnet. Diese wurde auf den Standard von (= 100 %), der bei jedem Versuch mitlief, bezogen und als "relative prozentuale Phosphoraufnahme des Knochenpuders" bezeichnet.

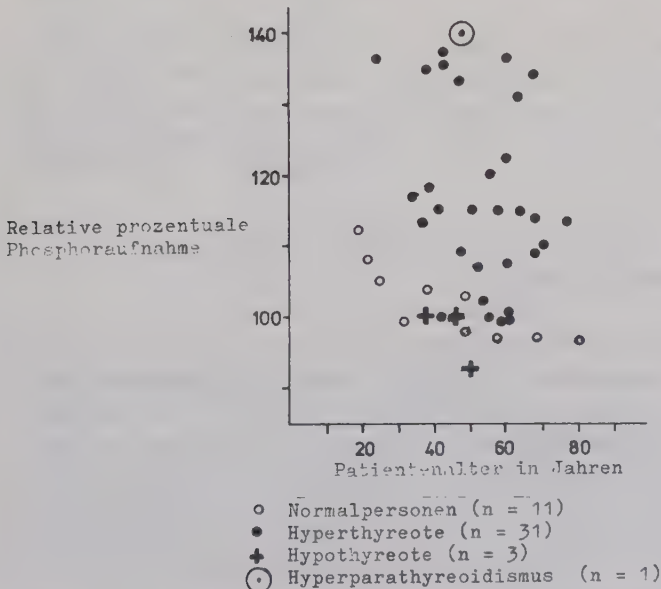


Abb.32: Die prozentuale Phosphoraufnahme von Knochenpuder, gewonnen aus Beckenkammbiopsien, bezogen auf einen Standard (= 100 %) bei Normalpersonen und bei Patienten mit Schilddrüsen- oder Nebenschilddrüsenenerkrankungen (nach HERNBERG (42)).

Der Standard zeigte eine gute Reproduzierbarkeit (bei sechs Versuchen Werte von 97 bis 103 %).

Normalpersonen hatten Werte zwischen 105 und 96 %, im Mittel 101. Zwei jüngere (19 und 20 Jahre alt) zeigten höhere Werte (108 und 112 %). Die Phosphoraufnahme nahm mit dem Alter ab (Abb.32).

Die Hyperthyreosepatienten (n = 31; 6 Männer und 25 Frauen) hatten mit 118,1 % einen wesentlich höheren Durchschnittswert. Fünf hatten normale Werte (Abb.32). Es bestand keine Korrelation zum Alter oder zur Schwere der Hyperthyreose.

Drei Patienten mit Hypothyreose zeigten normale oder leicht erniedrigte Werte (Abb.32).

Ein Patient mit Hyperparathyreoidismus hatte einen Wert von 140 %.

Somit läßt sich auch mit dieser Methode in vitro eine vermehrte Knochenneubildung bei Hyperthyreose nachweisen. Der Befund stimmt mit den Ergebnissen histologischer, mikroradiographischer und nuklearmedizinischer Untersuchungen (Calciumakkretionsrate) überein.

8.3 Das Plasmacalcitonin

FRASER und WILSON (28) bestimmten Plasmacalcitonin und Knochendichte bei 17 unbehandelten und 34 behandelten Hyperthyreosepatientinnen (18 mit Radiojod und 16 chirurgisch oder medikamentös). Bei den Behandelten war die Schilddrüsenfunktion seit einem Jahr unverändert euthyreot. 36 Gesunde dienten als Kontrollgruppe.

Das Plasmacalcitonin war bei keiner der Gruppen der Schilddrüsenspatienten gegenüber der Kontrollgruppe verändert (Tab.10).

Von 31 chirurgisch oder mit Radiojod Behandelten wurden 18 (58 %) hypothyreot und erhielten Thyroxin zur Substitution. Ihre Werte von Calcitonin und Knochendichte unterschieden sich nicht von denen der anderen.

Zwischen Knochendichte und Calcitoninspiegel bestand bei keiner der Gruppen eine signifikante Korrelation.

Gruppe	Zahl	Plasmacalcitonin Mittelwert $\pm$ S.D. M.R.C. Milliunits/l
Gesunde	36	315 $\pm$ 163
unbehandelte Hyperthyreosen	17	350 $\pm$ 173
Hyperthyreosen - euthyreot nach chirurgischer oder medikamentöser Behandlung	16	322 $\pm$ 168
Hyperthyreosen, euthyreot nach Radiojod	18	345 $\pm$ 146
Hypothyreosen, euthyreot nach Substitutionstherapie	17	365 $\pm$ 207

Tab. 10: Plasmacalcitonin bei Gesunden und Schilddrüsenskranken (nach FRASER und WILSON (28)).

8.4 Die Hydroxyprolinausscheidung

Hydroxyprolin ist eine Aminosäure, die in erster Linie im Kollagen vorkommt und in anderen Geweben nur in sehr geringen Mengen vorhanden ist. Am Kollagen selbst hat sie einen Gewichtsanteil von 14 %. Hydroxyprolin entsteht aus der Aminosäure Prolin. Die Hydroxylierung des Prolins erfolgt im Gewebe am Polypeptitverband.

Die im Urin ausgeschiedene Hydroxyprolinmenge ist ein guter Parameter für den Kollagenkatabolismus. Da das Skelettkollagen etwa 40 % des gesamten Körperkollagens ausmacht, wird bei vermehrtem Knochenumsatz und -katabolismus auch die Hydroxyprolinausscheidung beeinflusst (NORDIN u.Mitarb. (69)). Weiterhin hängt die Ausscheidung von der Skelettmasse ab. Sie ist daher auch bei der Frau geringer als beim Mann (HAAS (35)).

Außer bei der Hyperthyreose ist die Hydroxyprolinausscheidung auch noch bei einigen anderen endokrinen und Knochenerkrankungen und bei einzelnen Kollagenosen erhöht, so bei der Akromegalie, dem Hyperparathyreoidismus, dem Turnersyndrom M.Paget, multiplen Karzinom-Knochenmetastasen, mykloischer Leukämie, Marfan-Syndrom, Polyarthrititis nodosa, rheumatischem Fieber und bei Malabsorption (KIVIRIKKO u.Mitarb. (50)).

8.4.1 Ausscheidung im 24 h Urin

8.4.1.1 Absolutwerte

LANGER (59) fand bei 17 (89 4) von 19 Patienten erhöhte Werte (Abb.36). Sieben von diesen hatten eine Osteopathie.

Auch drei von BORDIER u.Mitarb. (7) untersuchten Patientinnen hatten deutlich erhöhte Werte (59, 102 und 161 mg/24 h, obere Normgrenze 35 mg/24 h).

8.4.1.2 Die Ausscheidung bezogen auf die Körperoberfläche

LAMBERG u.Mitarb. (58) untersuchten 72 Patienten mit diffusen und nodulären hyperthyreoten Strumen. Zusammen mit verschiedenen anderen Parametern bestimmten sie auch die Hydroxyprolinausscheidung in 24 h Urin und bezogen diesen Wert auf die Körperoberfläche.

Bei einer gesunden Kontrollgruppe waren hierfür die Normgrenzen (2,5 % - und 97,5 % -Werte) ermittelt worden. Sie

betragen 7,4 und 25,5 mg/24h/m². Bei der Gruppe der Hyperthyreoten lagen die Werte von 22 (29 %) in diesem Bereich, die der restlichen wesentlich höher. Abb.33 zeigt die unterschiedliche Häufigkeitsverteilung der Werte der beiden Gruppen.

8.4.2 Hydroxyprolinausscheidung in tagsüber gewonnenen Urinproben bezogen auf die Kreatininausscheidung

GOLDIE und PENNOCK (32) berichteten über 50 Euthyreote, 18 Hyperthyreote und 6 Hypothyreote, bei denen der Hydroxyprolin- und der Kreatiningehalt einer tagsüber gewonnenen Urinprobe bestimmt wurden. Bei den Euthyreoten lagen alle Werte unter 42 mg Hydroxyprolin pro g Kreatinin. Von den 18 Hyperthyreoten hatten 15 (84 %) eine erhöhte Ausscheidung. Abb.33 zeigt die Werte der Gruppen.

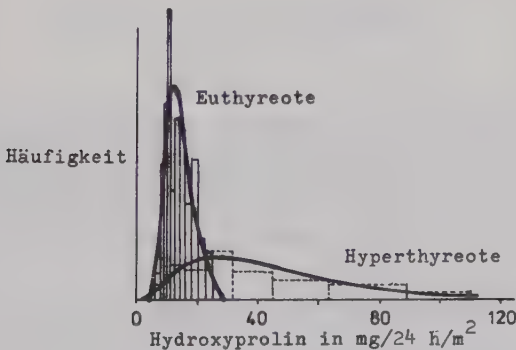


Abb.33: Die Häufigkeitsverteilung der Werte der 24 h Ausscheidung von Hydroxyprolin in mg pro Quadratmeter Körperoberfläche (nach LAMBERG u.Mitarb. (58)).

8.4.3 Beziehung zwischen Schilddrüsenfunktion und Hydroxyprolinausscheidung

GOLDIE und PENNOCK (32) setzten die oben referierten Werte in Bezug zur Schilddrüsenfunktion, gemessen mit dem Serum Thyroxinjod. Sie fanden eine hochsignifikant positive Korrelation zwischen beiden Werten ($r = +0,82$, $p < 0,001$, Abb.34).

Auch LANGER (59) fand bei der schon erwähnten Gruppe von 18 Hyperthyreosepatienten und zehn weiteren Schilddrüsengesunden eine positive Korrelation zwischen der 24 h Hydroxyprolinausscheidung und dem PBJ ($r = +0,526$, $p < 0,001$, siehe Abb.35).

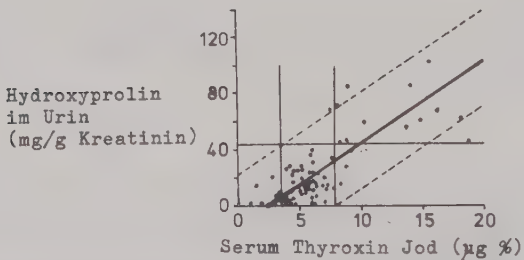


Abb.34: Verhältnis zwischen Hydroxyprolinausscheidung im Urin und Serum Thyroxin Jod. Die horizontale Linie zeigt die obere Normgrenze der Hydroxyprolinausscheidung, die vertikale Linie den Normbereich für das Serum Thyroxin Jod und die schrägen die Regressionsgerade ± 2 S.D. (nach GOLDIE u. PENNOCK (32)).

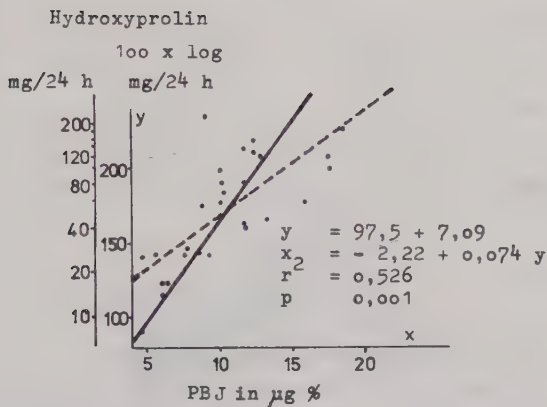


Abb.35: Die Beziehung zwischen PBJ und der renalen Hydroxyprolinausscheidung bei 18 Hyperthyreoten und 10 Schilddrüsengesunden (nach LANGER (59)).

8.4.4 Die Beziehung zwischen Hydroxyprolinausscheidung und anderen Laborwerten

Bei der gleichen Gruppe fand LANGER (59) keine Korrelation zwischen Hydroxyprolinausscheidung einerseits und den Serumwerten von Calcium, Phosphat und alkalischer Phosphatase und der 24 h Calciumausscheidung im Urin andererseits.

8.4.5 Die Wirkung der Therapie der Hyperthyreose auf die Hydroxyprolinausscheidung

Bei 14 der 17 Patienten miterhöhter Hydroxyprolinausscheidung führte LANGER (59) im Anschluß an die Therapie (medikamentös, chirurgisch oder mit Radiojod) eine Nachuntersuchung durch. Bei zehn der Patienten hatte sie sich normalisiert, vier hatten noch leicht erhöhte Werte. Der Durchschnittswert fiel von 98 auf 38 mg/24h (Abb.36).

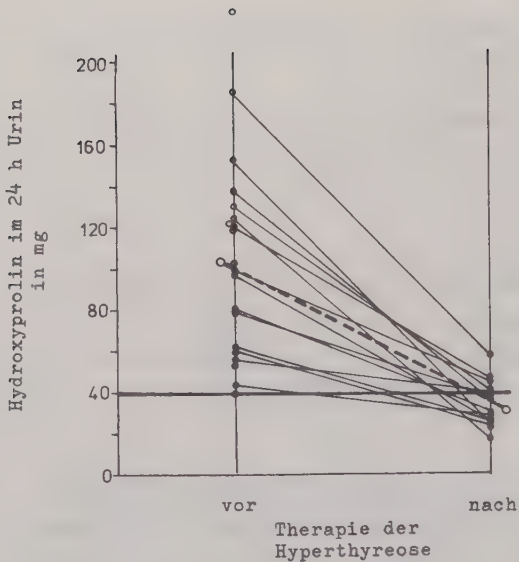


Abb.36: Die 24 h Hydroxyprolinausscheidung bei 20 Patienten mit Hyperthyreose (links). Rechts die Werte von 14 dieser Patienten nach Therapie im euthyreoten Zustand. Die horizontale Linie zeigt die obere Normgrenze, die schräge unterbrochene Linie den Durchschnitt (nach LANGER (59)).

8.5 Alkalische Phosphatase

Der Begriff "alkalische Phosphatase" bezeichnet eine Gruppe relativ unspezifischer Enzyme, die Phosphatester bei einem pH-Optimum von 9 spalten. In höherer Konzentration findet sie sich außer im Knochen im Darmepithel, im proximalen Tubulus der Niere, in den Leukozyten und in der Placenta. Im Knochen wird sie in erster Linie von den Osteoblasten gebildet, kommt aber auch in Osteozyten, Chondrozyten und in geringerer Konzentration in den Osteoblasten vor. Innerhalb dieser Zellen ist die Hauptaktivität des Enzyms an die Mikrosomenfraktion gebunden.

Die physiologische Funktion der alkalischen Phosphatase im Stoffwechsel des Knochens konnte bisher noch nicht eindeutig geklärt werden. Das Enzym wird von den Knochenzellen, in

erster Linie von den Osteoblasten ins Interstitium abgegeben. Hier hat es, so vermutet man, die Aufgabe, das Pyrophosphat abzubauen, welches verhindert, daß das Kollagen im Osteroid als Mineralisationszentrum für Calcium aktiv werden kann.

Eine erhöhte Aktivität des Enzyms im Serum findet sich bei Lebererkrankungen mit Obstruktion der Gallenwege und bei Knochenkrankungen, die mit einer erhöhten Osteoblastenaktivität einhergehen. Auch Jugendliche im Wachstumsalter haben erhöhte Werte (HAAS (35), DULCE (20), BESSLER (6)).

8.5.1 Serumaktivität vor Therapie

CLERKIN u.Mitarb. (10) fanden bei 14 (93 %) von 15 Patienten mit Hyperthyreose erhöhte Werte der alkalischen Phosphatase. Vier von diesen hatten auch eine pathologische Bromsulphthaleinprobe (Abb.37). Sowohl bei Patienten mit als auch bei solchen ohne herabgesetzte Schattendichte des Skelettes fanden sich pathologische Phosphatasewerte. Bei den ersteren lag der Durchschnittswert jedoch höher (Abb.38).

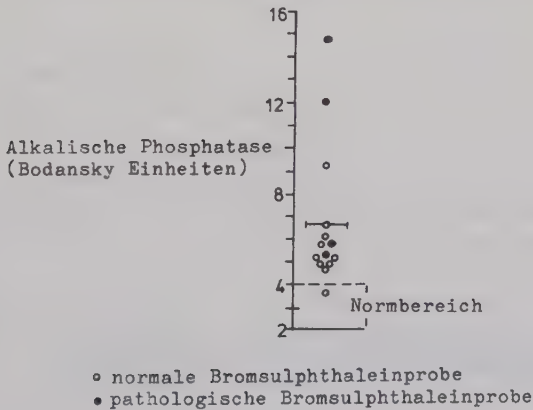


Abb.37: Werte der alkalischen Phosphatase bei 15 Hyperthyreosepatienten mit und ohne pathologische Bromsulphthaleinprobe (nach CLERKIN u.Mitarb. (10)).

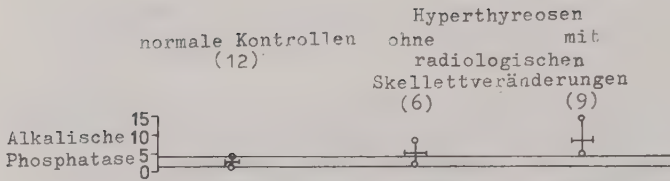


Abb.38: Die alkalische Phosphatase im Serum bei Hyperthyreosepatienten mit und ohne radiologische Aufhellung des Skelettes und bei Kontrollpersonen (nach CLERKIN u.Mitarb. (10)).

BAXTER und BONDY (5) wiesen bei 3 (25 %) von 12 Patienten mit Hyperthyreose und Hypercalcämie erhöhte alkalische Phosphatasewerte nach (Bestimmung nach Shinowara-Jones-Reinhart, ober Normgrenze 8,6 E, gefundene pathologische Werte 9,2, 11,1 und 11,4 E). 65 normocalcämische Patienten der gleichen Untersuchungsreihe wiesen nach Angaben der Autoren keine signifikant niedrigere Frequenz erhöhter alkalischer Phosphatasewerte auf.

MEGLIOLI (64) fand bei 12 (92 %) von 17 Patienten (neun davon mit Osteoporose) einen pathologischen Phosphatasewert (9,2 E, normale Werte 0,8 - 3,9 E) nachweisen.

In folgenden Abschnitten finden sich noch weitere Werte vor Therapie der Hyperthyreose.

8.5.2 Einfluß der Therapie der Hyperthyreose auf die Serumaktivität

LANGER (59) fand bei 10 (62 %) von 16 Hyperthyreosepatienten erhöhte Werte der alkalischen Phosphatase. Unter diesen waren drei mit schwerer und vier mit einer leichten Knochenathrophie. Eine thyreostatische Therapie (medikamentös, chirurgisch, Radiojod) brachte keine signifikante Änderung der Werte ($p > 0,1$; Abb.39).

COOK u.Mitarb. (11) fanden den Durchschnittswert der alkalischen Phosphatase bei neun Patienten mit 12,3 King-Armstrong Einheiten (K.A.E.) gegenüber der Kontrollgruppe mit 6,5 K.A.E. signifikant erhöht ($p < 0,01$). Nach Therapie (Methyl-Thiouracil und Radiojod) war der Durchschnittswert noch weiter angestiegen (16,2 K.A.E., $p < 0,01$).

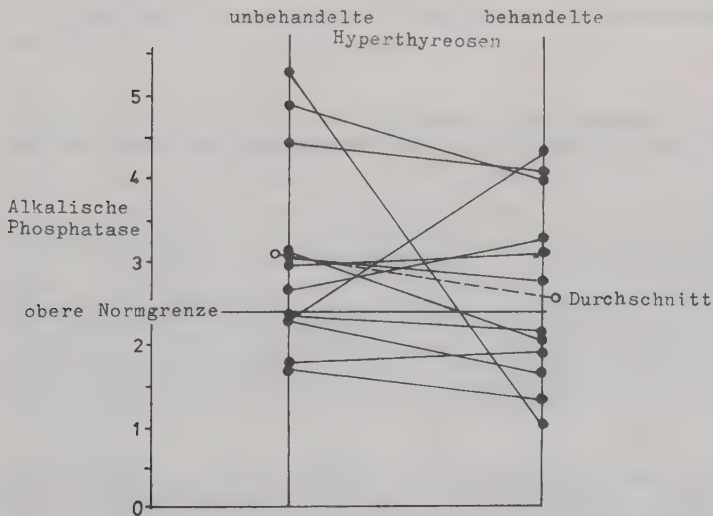


Abb.39: Die alkalische Phosphatase vor Therapie und nach Therapie der Hyperthyreose (die Patienten waren zu diesem Zeitpunkt euthyreot) nach LANGER (39).

MICHIE u.Mitarb. (65) fanden bei 12 Hyperthyreosepatienten (Alter unter 55 Jahre) die alkalische Phosphatase in 8 Fällen (66 %) erhöht (obere Normgrenze 12 K.A.E., Durchschnittswert 21 K.A.E., gefundener Bereich 11 - 65 K.A.E.). Nach vier- bis fünfwöchiger Carbimazoltherapie (zwei Wochen lang 40 mg/, dann 30 mg/Tag), hatte sich der Durchschnittswert auf 28 K.A.E. (23 - 47 K.A.E.) erhöht ($n = 11$). Präoperativ (nach

14 Wochen Carbimazoltherapie) war der Wert wieder auf 21,5 K.A.E. (10 - 53 K.A.E., $n = 11$) abgefallen. Durchschnittlich 20 Wochen nach Thyroidektomie hatte sich der Durchschnittswert wieder normalisiert (9,5 K.A.E., gefundener Bereich 6 - 15 K.A.E., $n = 7$).

Bilirubin- und 5-Nukleotidasewerte lagen bei allen Patienten im Normbereich. Die Autoren halten die vermehrte Aktivität der alkalischen Phosphatase für ein Zeichen einer Osteopathie.

8.5.3 Isoenzymuntersuchungen:

Untersuchungen mit Enzymhemmung durch L-Phenylalanin und Hitzeinaktivierung

RICHTER und OHLEN (74) bestimmten bei 42 Patienten mit Hyperthyreose die alkalische Serumphosphatase (Normbereich 29 ± 14 mU ($\bar{x} \pm 25$, $n = 101$)). Bei 16 von diesen, die in der statistischen Verteilung der Gesamtaktivität der Phosphatase der Gesamtgruppe entsprachen, wurden auch Untersuchungen der Aktivitäten verschiedener Fraktionen von Isoenzymen durchgeführt.

Zur Methode: Zuerst wurde der L-Phenylalanin hemmbare Anteil der Enzymaktivität bestimmt. Er entspricht in etwa der Dünndarmphosphatase (Normbereich $19,0 \pm 7,6$ %, $n = 51$). Dann wurde der Quotient Q errechnet, der semiquantitativ das Verhältnis des Anteils der hitzelabilen Knochenphosphatase zum Anteil der relativ hitzestabilen Leber- und Gallenwegphosphatasen erfaßt. Der Wert Q ergibt sich aus dem Verhältnis der Aktivität nach Hitzeinaktivierung mit L-Phenylalanin zu der Aktivität vor Hitzeinaktivierung mit L-Phenylalanin (Normbereich $17,7 \pm 6,0$ bei $n = 51$).

Außer den Schilddrüsenfunktionswerten wurden noch SGOT, SGPT, Bilirubin und die Leucinaminopeptidase (LAP) bestimmt.

16 (36 %) der 42 Hyperthyreoten hatten eine erhöhte Gesamtaktivität der alkalischen Phosphatase. Bei den 16, deren Isoenzymverteilungsmuster untersucht wurde, lag die "Dünndarm-

phosphatase" bei fast allen im Normbereich. Der durchschnittliche Q-Wert war deutlich erniedrigt ($9,9 \pm 0,7$ ($\bar{x} \pm SE$)), was auf eine Erhöhung des relativen Knochenphosphataseanteils hindeutet. Diese Vermehrung ließ sich sowohl bei Patienten mit normaler wie mit erhöhter Gesamtposphatase nachweisen.

Nur zwei der 16 hatten einen erhöhten Q-Wert (31,8 und 43,7), was einer Erhöhung der Leberfraktion entspricht. Beide hatten auch erhöhte SGOT-, LAP- und Bilirubinwerte. Diese Befunde wurden von den Autoren auf die bestehende schwere Herzinsuffizienz der Patienten zurückgeführt.

Als Fallbeispiel berichten die Autoren von einem 47jährigen Mann mit ursprünglich euthyreoter endokriner Ophthalmopathie, der im Laufe von sieben Monaten eine Hyperthyreose entwickelte (T_4 : 9,5, 11,5, 12,2 μg %). Während dieser Zeit stieg die alkalische Phosphatase von 43 über 53 auf 62 mU/l. Der Q-Wert sank von 17,3 über 15,1 auf 11,8, was einer deutlichen relativen und absoluten Vermehrung der Phosphatasen ossären Ursprungs entspricht. Transaminasen, LAP, Bilirubin und Calcium lagen während der gesamten Zeit im Normbereich.

8.5.4 Alkalische Phosphatase und Leberfunktion bei Hyperthyreose

GILLICH u. Mitarb. (31) verglichen bei 49 Hyperthyreosepatienten, 20 Patienten mit euthyreoten Strumen und fünf euthyreoten Thyreoiditispatienten die Werte der alkalischen Phosphatase mit Leber- und Schilddrüsenfunktionswerten. Die euthyreoten Schilddrüsenpatienten zeigten gegenüber der gesunden Kontrollgruppe keine Änderung der Fermentaktivität.

Bei den Hyperthyreoten war der Mittelwert der alkalischen Phosphatase um etwa 54 % höher als der der euthyreoten Vergleichsgruppe. Die GPT war leicht aber signifikant erhöht, während die geringe Erhöhung der LAP nicht signifikant war.

Die Erhöhung der alkalischen Phosphatase war deutlich positiv korreliert zum Grundumsatz ($r = 0,51$) und zum T_3 invitro Test ($r = 0,55$). Keine Korrelation bestand zum PBI^{127} ($r = 0,15$) und zum 48 h Wert des proteingebundenen Jod 131 ($r = 0,06$). Diese Befunde zeigen nach Ansicht der Autoren, daß die Erhöhung der Phosphataseaktivität an die Steigerung des peripheren Stoffwechsels und nicht an die Jodkinetik in der Schilddrüse gekoppelt ist.

Die LAP-Aktivität war zur alkalischen Phosphatase angedeutet aber nicht signifikant korreliert ($r = 0,36$).

Zwischen vermehrter Bromsulphthaleinretention und erhöhter Phosphatase bestand eine deutliche Korrelation ($r = 0,67$, $2p < 0,001$).

Bilirubin, Elektrophorese, Calcium und Phosphat lagen bei allen Patienten im Normbereich und wiesen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf. Die Transaminasen waren nur gering erhöht, die übrigen Leberenzyme (GLDH, α -HBDH, γ GT, CHE, LDH und CPK) lagen im Normbereich.

Aus diesen Befunden schließen die Autoren, daß "eine wesentliche Leberparenchymschädigung als typisches oder häufiges Ereignis bei Hyperthyreosen nicht anzunehmen ist. Die erhöhte alkalische Phosphatase ist bei der parallel laufenden Erhöhung der Bromsulphthaleinretention am ehesten Ausdruck einer Ausscheidungsstörung der Leber, die an die periphere thyreogene Stoffwechselsteigerung gebunden scheint ... Die Erhöhung der alkalischen Phosphatase ist also wohl in erster Linie hepatogen bedingt."

9. Therapie

=====

Die einzige wirksame Therapie der Osteopathie bei Hyperthyreose besteht in der Behandlung der Grunderkrankung. Nach Normalisierung der Schilddrüsenfunktion besserten sich bei allen in der Literatur beschriebenen Fälle die Knochenschmerzen (19, 55, 59, 64, 84) und die Störungen des Calciumstoffwechsels (5, 8, 13, 16, 22, 34, 78). Hierbei läßt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsmethoden (Radiojod, Thyreostatika, subtotale Schilddrüsenresektion) feststellen.

Bezüglich der Remineralisation an der Oberen Extremität fanden FRASER u.Mitarb. (27) zwischen chirurgisch und medikamentös behandelten Patientinnen keinen Unterschied. Die mit Radiojod Behandelten zeigten eine geringe Remineralisation, was aber mehr auf das unterschiedliche Alter zurückzuführen sein dürfte. Die Patientinnen der ersten Gruppe waren nämlich meist unter, die der letzten Gruppe meist über 50 Jahre alt. Vergleichbare Untersuchungsreihen gibt es nicht.

10. Prognose

=====

Die Aussagen der verschiedenen Autoren über die Prognose und besonders bezüglich der Regeneration verlorener Knochensubstanz sind uneinheitlich. Bei den Einzelfällen mit schweren Symptomen, über die berichtet wurde, zeigte sich meist nach Wiederherstellen des eurythreoten Zustandes eine deutliche subjektive Besserung, während die Angaben über Änderungen des Röntgenbefundes differieren.

So fand DOYLE (19) bei einem 45jährigen Mann mit röntgenologisch schwerer generalisierter Osteoporose und einigen Wirbel-

frakturen, daß der anfänglich niedrige Mineralgehalt der Ulna nach etwa zweijähriger thyreostatischer Behandlung um 20 % gestiegen war.

Auch LAAKE (56) berichtete, daß sich die sehr schwere Osteoporose einer 71jährigen Frau unter halbjähriger Methimazoltherapie radiologisch nachweisbar besserte.

MEGLIOLI (59) fand bei 15 Patienten (Alter 56 bis 71 Jahre, 14 Frauen, 1 Mann) mit deutlichen Skelettsymptomen, daß sich nach Therapie der Hyperthyreose die Knochenschmerzen besserten oder gänzlich verschwanden. Der Röntgenbefund änderte sich jedoch nicht.

Auch ZWEYMÜLLER und JESSERER (84) berichten von einem 42jährigen Mann und einer 68jährigen Frau, bei denen die vorher bestehenden quälenden Rückenschmerzen sich nach Schilddrüsenresektion rasch besserten, verschwanden und eine volle Remobilisierung erreicht werden konnte. Die Röntgenkontrolle ergab, daß bei dem Mann nach 5 Jahren die radiologischen Veränderungen nicht weiter zugenommen hatten, wenngleich die Körpergröße sich in dieser Zeit um 11 cm verkürzte. Bei der Frau hatten die Veränderungen nach 2 1/2 Jahren geringfügig zugenommen.

Bei einem weiteren 41jährigen Patienten führte die Hyperthyreose, die er nicht konsequent behandeln lassen wollte, innerhalb von 8 Jahren zu einer so schweren Osteoporose und Rundrückenbildung, daß er nach dieser Zeit kaum mehr einen Gegenstand heben konnte und invalidisiert war.

Auch die Ergebnisse von Knochendichtemessungen an den Extremitäten sind nicht einheitlich MONTZ u.Mitarb. (67) fanden bei 187 ehemals Hyperthyreoten (160 Frauen, 27 Männer) ein bis neun Jahre nach erfolgreicher Radiojodtherapie in gleichem Ausmaß und Häufigkeit einen verminderten Mineralsalzgehalt am Calcaneus wie in der Gruppe der unbehandelten Hyperthyreosepatienten

(n = 28). Auch mit zunehmender Zeit nach erfolgreicher Behandlung änderte sich der Mineralsalzgehalt am Calcaneus in keiner der Altersgruppen.

Im Widerspruch zu diesen Befunden stehen die Ergebnisse von FRASER u.Mitarb. (28) bei 78 medikamentös oder chirurgisch behandelten Hyperthyreosepatientinnen. Die unter 50jährigen (n = 57) zeigten meist normale Werte der Kortikalis- (gemessen am Os metacarpale III) und Spongiosamineralisation (gemessen am distalen Radiusende). Die über 50 Jahre alten Patientinnen (n = 21) zeigten jedoch eine verminderte Kortikalisdichte. Von den mit Radiojod Behandelten (n = 215) hatten besonders die über 50jährigen eine verminderte Knochendichte. Bei den männlichen Patienten war diese Verminderung nicht so eindeutig.

Die Messung der Gesamtknochendichte (S.A.E.) wurde bei einigen Patienten zwei Jahre nach Behandlung der Hyperthyreose wiederholt. Die unter 50jährigen (n = 31) zeigten einen Anstieg der Knochendichte um $21,5 \% \pm 3,9$ (S.D.). Bei den Patienten über 50 (n = 21) war die Veränderung geringer ($16,7 \% \pm 1,5$). Dieser Unterschied der Altersgruppen war signifikant mit $p < 0,001$.

Zusammenfassend läßt sich wohl sagen, daß nach Therapie der Hyperthyreose zumindest bei den Frauen nach der Menopause die Rückbildungstendenz der Osteoporose gering ist, daß diese also zeitlebens mit einer verminderten Knochensubstanzmenge auskommen müssen. Wieweit der Knochensubstanzdefekt sich bei jüngeren Frauen und bei Männern zurückbildet, darüber sind die Berichte zu widersprüchlich, um gültige Aussagen machen zu können. Allerdings sprechen bei den jüngeren Patienten Stoffwechselbefunde wie die positive Calciumbilanz nach Therapie der Hyperthyreose (MICHIE u.Mitarb. (65), COOK u.Mitarb. (11) doch eher für eine zumindest partielle Regeneration der verlorenen Knochensubstanz.

11. Zusammenfassung

Die Symptome der Osteopathie bei Hyperthyreose entsprechen denen anderer generalisierter Osteopathien. An erster Stelle stehen Verformungen der Wirbelsäule, Rückenschmerzen, Knochenschmerzen und seltener Frakturen nach leichten Traumen. Diese Symptome sind bei 7 bis 15 % der Hyperthyreosepatienten zu finden. Die Patienten mit schweren Symptomen waren alle älter als 40 Jahre. Radiologische und histologische Knochenveränderungen finden sich jedoch in allen Altersstufen, ebenso Störungen des Calcium- und Phosphatstoffwechsels. Unter Berücksichtigung der größeren Häufigkeit der postmenopausalen Osteoporose der Frau dürften beide Geschlechter gleich stark von der Erkrankung betroffen sein.

Eine verminderte radiologische Knochendichte wurde je nach Untersuchungsreihe und Methodik bei 4,5 bis 52 % der Patienten gefunden. Die hyperthyreoten Patienten hatten im Mittel eine niedrigere durchschnittliche Knochendichte als die Kontrollpersonen. Bei euthyreoten Frauen führten mehrjährige Schilddrüsenhormongaben zu Kortikalisverlust am Mittelhandknochen.

Ältere histologische Untersuchungen sezierter Patienten zeigten bei fast allen Patienten einen Knochensubstanzverlust verschiedenen Ausmaßes. Die Kortikalis ist durch Ausweitung von Haverschen und Volkmannschen Kanälchen spongiosiert, die Markräume erweitert, Knochenneubildung und Knochenabbau sind vermehrt wobei letzterer überwiegt. Neben diesen fibroosteoklastischen Veränderungen finden sich bei einigen Patienten auch Bilder, die einer Osteomalazie ähnlich sind.

Bei neueren bioptischen Untersuchungen des Knochens wurden nicht so ausgeprägte Veränderungen gefunden. Die Angaben über die Häufigkeit einer Vermehrung des Knochenabbaus gegenüber dem Anbau liegen zwischen 10 und 56 %.

Bei etwa 10 % der Patienten ist mit erhöhten Serumcalciumwerten zu rechnen. Diese können bis über 8 mval/l ansteigen und wurden teilweise allein durch Thyreostatika normalisiert. Das ionisierte Plasmacalcium war signifikant erhöht. Nach Resektion von hyperthyreoten Strumen trat postoperativ in einigen Fällen (in einer Untersuchungsreihe 17 %) eine Hypocalcämie auf, die nicht an eine Mitentfernung von Epithelkörperchen gebunden war.

Eine vermehrte Calciurie findet sich bei 33 bis 75 % der Patienten. Der Calcium/Kreatinin-Quotient im Urin korreliert mit den PBJ. Nach Therapie der Hyperthyreose normalisiert sich die renale Calciumausscheidung. Ein Teil der Patienten (die Angaben schwanken zwischen 10 und 100 %) hat eine verminderte intestinale Calciumresorption. Vermehrter Verlust endogenen Calciums im Stuhl wurde von einer Autorengruppe bei bis zu 82 % der Patienten gefunden. Der Calciumpool ist vergrößert, wobei die Angaben zwischen 33 und 92 % liegen. Die Calciumeinkauftrate im Knochen war bei 70 % der Untersuchten vermehrt. Die Calciumbilanz war in allen untersuchten Fällen negativ und wurde nach Therapie der Hyperthyreose meist positiv.

Der durchschnittliche Serumphosphatwert lag bei der Mehrzahl der untersuchten Gruppen höher als bei den entsprechenden Kontrollgruppen. Der Phosphatexkretionsindex lag bei 20 bis 30 % der Patienten unter der unteren Grenze des Normbereichs. Auch stieg der PEI nach Phosphatbelastung nur gering an. Diese Befunde sprechen für eine herabgesetzte Aktivität der Nebenschilddrüsen. Das Verhalten der Phosphatbilanz war uncharakteristisch. Die Mehrzahl der Patienten hatten jedoch eine negative Bilanz. Nach Therapie der Hyperthyreose war sie in allen Fällen positiv.

70 bis 90 % der Hyperthyreosepatienten hatten eine erhöhte Hydroxyprolinausscheidung im Urin. Diese korrelierte mit dem PBJ und dem Serumthyroxinwert. Unter Therapie der Hyperthyreose normalisierte sie sich meist.

Die alkalische Phosphatase war in 25 bis 95 % der Fälle erhöht. Bei Isoenzymuntersuchungen wurde eine Erhöhung der Knochenfraktion gefunden. Andererseits wurde auch bei vielen Patienten eine pathologische Bromsulphthaleinprobe und eine leicht vermehrte Serumaktivität von Leberenzymen festgestellt.

Die Plasmacalcitoninspiegel unbehandelter und behandelter Hyperthyreosepatienten unterschieden sich nicht signifikant von denen Gesunder.

Die einzig wirksame Therapie der Osteopathie bei Hyperthyreose besteht in der Normalisierung der Schilddrüsenfunktion. Nach Therapie der Hyperthyreose besserten sich die bestehenden Symptome und in den meisten Fällen die Knochenstoffwechselstörungen. Wie weit sich die verlorene Knochensubstanz regeneriert, ist bisher nicht eindeutig entschieden. Bei postmenopausalen Frauen ist die Regeneration des Knochens sicher gering, während bei jüngeren Patienten von einigen Autoren ein Ausgleich des Knochendefizites beobachtet wurde.

Literaturverzeichnis

- 1 ADAMS, P.H., J.JOWSEY, P.J. KELLY, B.L. RIGGS,
V.R. KINNEY und J.D. JONES:
Effects of hyperthyroidism on
bone and mineral metabolism in
man. Quart j med 36 (1967), 1.
- 2 ASKANAZY, M. und E. RUTISHAUSER:
Die Knochen der Basedow - Kranken.
Virchows arch. path. anat. 291 (1933),
653.
- 3 AUB, J.C., W. BAUER, C. HEATH und M. ROPES:
Studies of calcium and phosphorus
metabolism: III. Effects of the
thyroid hormone and thyroid disease.
J. clin. invest. 7 (1929), 97.
- 4 BARTELHEIMER, H. und J.M. SCHMITT-RHODE:
Osteoporose als Krankheitsgeschehen.
Ergebn. inn. med. Kinderheilk. 7
(1956), 454.
- 5 BAXTER, J.D. und P.K. BONDY:
Hypercalcemia of thyrotoxicosis
Ann. intern. med. 65 (1966), 429.
- 6 BESSLER, W.:
Röntgenologische und szintigraphi-
sche Diagnose von Skeletterkrankungen
im Vergleich zur alkalischen Phos-
phataseaktivität im Serum. Schweiz
med. Wschr. 104 (1974), 333.
- 7 BORDIER, P., L. MIRAVET, H. MATRAJT, D. HIOCO und
A. RYCKEWAERT:
Bone changes in adult patients with
abnormal thyroid function. Proc. R.
soc. med. 60 (1967), 1132.
- 8 BORTZ, W., E. EISENBERG, C.Y. BOWERS und M. PONT:
Differentiation between thyroid and
parathyroid causes of hypercalcemia.
Ann. intern. med. 54 (1961), 610.
- 9 BURKHART, J.M. und J. JOWSEY: Parathyroid and thyroid
hormones in the development of
immobilisation osteoporosis.
Endocrinology 81 (1967), 1053.
- 10 CLERKIN, E.P., H.C. HAAS, D.H. MINTZ, C.R. MELONI und
J.J. CANARY: Osteomalacia in thyro-
toxicosis. Metabolism. 13 (1964), 161.

- 11 COOK, P.B., J.R. NASSIM und J. COLLINS: The effect of thyrotoxicosis upon the metabolism of calcium, phosphorus and nitrogen. Quart. j. med. 28 (1959) 505.
- 12 DAMBACHER, M.: Klinik und Stoffwechseldiagnostik der Osteoporosen. Dtsch. med. Wschr. 93 (1968), 698.
- 13 DAMBACHER, M., H.P. VITALLI, P. BOTTERMANN und K. SCHARZ: Die Differentialdiagnose hypercalcämischer Osteopathien. Verh. dtsch. ges. inn. med. 71 (1965), 890.
- 14 DAMBACHER, M., H.P. VITALLI, P. SCRIBA, P. BOTTERMANN und K. SCHWARZ: Histologische, blutchemische und röntgenologische Untersuchungen bei Hyperthyreose. 12. Symp. dtsch. ges. Endokrin, Berlin (1967), 360.
- 15 DANIELL, H.W.: Letter to the editor, N. Engl. j. med. 291 (1974), 102.
- 16 DAVID, N.J., J.V. VERNER und F.L. ENGEL: The diagnostic spectrum of hypercalcemia. Am. j. med. 33 (1962), 88.
- 17 DELLING, G.: Altersabhängige Skelettveränderungen. Klin. Wschr. 52 (1974), 318.
- 18 DOW, E.C. und J.B. STANBURY: Strontium and calcium metabolism in metabolic bone diseases. J. clin. invest. 39 (1960), 885.
- 19 DOYLE, F.H.: Radiology of the skeleton in endocrine diseases. Proc. r. soc. med. 60 (1967) 1131.
- 20 DULCE, H.J.: Biochemie des Knochens in Dietheim, L., O. Olson, F. Struack, H. Vieten, A. Zuppinger: Handbuch der medizinischen Radiologie Band IV Teil I. Springo, Berlin 1973, 56.
- 21 ENGFELT, B. und R. ZETTERSTRÖM: Biophysical and chemical investigation on bone tissue in experimental hyperparathyroidism. Endocrinology 54 (1954), 504.

- 22 EPSTEIN, F.H., L.R. FREEDMAN und H. LEVITIN: Hypercalcemia, nephrocalcinosis and reversible renal insufficiency associated with hyperthyroidism. N. Engl. j. med. 258 (1958), 782.
- 23 EWE, K.: Die intestinale Calcium-Resorption und ihre Störungen. Klin. Wschr. 52 (1974), 57.
- 24 FINK, C.W. J.L. FERGUSON und J.D. SIMLEY: Effect of hyperthyroidism and hypothyroidism on collagen metabolism. J. lab. clin. med. 69 (1967), 950.
- 25 FOLLIS, R.H. jr.: Skeletal changes associated with hyperthyroidism. Bull. Johns Hopkins Hosp. 92 (1953), 405.
- 26 FOURMANN, P.: Calciumstoffwechsel und Knochenkrankheiten. Thieme Stuttgart (1963).
- 27 FRASER, S.A., J.B. ANDERSON, S.A. SMITH und G.M. WILSON: Osteoporosis and fractures following thyrotoxicosis. Lancet i. (1971), 981.
- 28 FRASER, S.A. und G.M. WILSON: Plasma-calcitonin in disorders of thyroid function. Lancet i. (1971), 725.
- 29 FRITZEL, D., A. MALLESON und V. MARKS: Plasma levels of ionised calcium and magnesium in thyroid disease. Lancet i. (1967), 1360.
- 30 GARN, S.M., G.G. ROHMANN und B. WAGNER: Bone loss as a general phenomenon in man. Fed. proc. 26 (1967), 1729.
- 31 GILLICH, K.H., H.L. KRÜSKEMPER, E. SCHMID und U. ZEIDLER: Die Aktivität der alkalischen Phosphatase im Serum als Kriterium der Skelettbeteiligung bei Hyperthyreose. 14. Symp. Dtsch. ges. Endocrin. Springer Berlin 1968, 292.
- 32 GOLDIE, D.J. und C.A. PENNOCK: Urinary Hydroxyproline and thyroid disease. Br. med. j. (1971), 404.
- 33 GREHN, S., K. SEYBOLD, C. REIMERS, W. BÖRNER und E. MOLL: Veränderungen der Skelettmineralisation durch Schilddrüsenerkrankungen. Med. Klin. 68 (1973), 306.

- 34 GUYER, P.B.: Hypercalcaemia in thyrotoxicosis. Brit. med. j. (1965), 169.
- 35 HAAS H.G.: Skelett und Mineralstoffwechsel in Siegenthaler, W. (Herausgeber): Klinische Pathophysiologie, 2. Aufl. Thieme, Stuttg. 1973, 918.
- 36 HÄMIG, G.: Anatomische Untersuchungen über Morbus Basedow. Arch. clin. Chir. 55 (1987), 1.
- 37 HALME, J., J. UITTO, K.I. KIVIRICCO und L. SAXEN: Effect of triiodthyronine on the metabolism of collagen in cultured embryonic bone. Endocrinology 90 (1972), 1476.
- 38 HARDEN, R., M.T. HARRISON und W.R. ALEXANDER: Phosphate excretion and parathyroid funktion after radioiodine therapy and thyro- idectomy. Clin. sci. 25 (1963), 27.
- 39 HARDEN, R., M.T. HARRISON, W.D. ALEXANDER und B.E.C. NORDIN: Phosphate excretion and parathyroid function in thyrotoxi- cosis. J. endocr. 28 (1964), 281.
- 40 HAYMOVITZ, A. und M. HORWITH: The miscible calcium pool in metabolic bone disease - in particular acromegaly. J. clin. Endocrin. 24 (1964), 4.
- 41 HEANY, R.P. und G.D. WEDON: Radiocalcium studies of bone formation rate in human meta- bolic bone disease. J. clin. Endocr. 18 (1958), 1246.
- 42 HERNBERG, C.A.: Bone phosphorus metabolism in vitro in thyrotoxicosis. Acta. Endocr. (Kbh) 33 (1960), 577.
- 43 HERNBERG, C.A. und T. JAKOBSEN: Urinary excretion of calcium and 17-ketogenic steroids in hyperthyroidism. Acta. med. scand. 175 Suppl. 412 (1964), 151.
- 44 HEUK, F.: Der röntgenologische Nachweis genera- lisierter Osteopathien. Internist 3 (1962), 252.

- 45 JESSERER, H.: Osteoporose. Blaschker,
Berlin 1963.
- 46 JOHNSON, K.A., B.L. RIGGS, P.J. KELLY und J. JOWSEY:
Osteoid tissue in normal and
osteoporotic individuals. J. clin.
Endocr. 33 (1971), 745.
- 47 JOWSEY, J.: Quantitative microradiography. A new
approach in the evaluation of meta-
bolic bone disease. Am j. med. 40
(1966), 485.
- 48 JOWSEY, J. und L.C. DETENBECK: Importance of thyroid
hormones in bone metabolism and
calcium homeostasis. Endocrinology
85 (1969), 87.
- 49 KARLSON, P.: Biochemie. 6. Aufl. Thieme, Stutt-
gart 1967.
- 50 KIVIRIKKO, K.I., O. LAITINEN und B.A. LAMBERG: Value
of urine and serum hydroxyproline
in the diagnosis of thyroid disease
J. clin. Endocr. 25 (1965), 1347.
- 51 KLEEMAN, C.R., S. TUTTLE und S.H. BASSETT: Metabolic
observations in a case of thyro-
toxicosis with hypercalcemia.
J. clin. Endocr. 18 (1958), 477.
- 52 KLEIN, E.: Die thyreogenen Osteopathien. Dtsch.
med. Wschr. 21 (1963), 1087.
- 53 KÖNIG, P.M. und R. GUBLER: Hypercalcämie bei Hyperthyre-
ose. Schweiz. med. Wschr. 89 (1959) 369.
- 54 KRANE, S.M., G.L. BROWNELL, J.B. STANBURY und H. CORRIGAN:
The effect of thyroid disease on
calcium metabolism in man. I. clin.
invest. 35 (1956), 874.
- 55 LAAKE, H.: Osteoporosis in association with
thyreotoxicosis. Acta. med. scand.
151 (1955), 229.
- 56 LAAKE, H.: Clinical investigations in renal
calcium clearance. Acta. med. scand.
165 (1959), 71.

- 57 LABHART, A.: Klinik der inneren Sekretion
2. Aufl. Springer, Berlin 1971.
- 58 LAMBERG, B.A., O.P. HEINONEN, K. LIEWENDAHL, G. KVIST,
M. VIBERKOSKI, A. ARO, O. LAITINEN
und P. KNEKT: Laboratory tests of
thyroid funktion in Hyperthyroidism
11. Acta Endocr. (Kbh) Suppl. 146
(1970), 23.
- 59 LANGER, B.: Les troubles du métabolisme osseux
dans l'hyperthyroïdie. Praxis 30
(1967), 1018.
- 60 MALAMOS, B., P. SFIKAKIS und P. PANDOS: The renal
handling of phosphate in thyroid
disease. J. Endocr. 45 (1965), 269.
- 61 MARTOS, J.: Knochenveränderungen bei experimen-
tellem Hyperthyreoidismus und bei
Basedow-Krankheit. Beitr. path. anat.
path. 100 (1938), 293.
- 62 MEEMA, H.E.: The combined use of morphometric and
microradioscopic methods in the
diagnosis of metabolic bone disease.
Radiologie 13 (1973), 111.
- 63 MEEMA, H.E. und D.L. SCHATZ: Simple radiologic demon-
stration of cortical bone loss in
thyrotoxicosis. Radiology 9 (1970), 9.
- 64 MEGLIOLI, G.T.: Osteopathie bei Hyperthyreose. Schweiz.
med. Wschr. 96 (1966), 647.
- 65 MICHIE, W., J.M. STOWERS, T. DUNCAN, C.A.S. PEGG,
D.W. HAMER-HODGES, G. HEMS, P.D.
BEWSHER und J.A. HEDLEY: Mechanism
of hypocalcemia after thyroidectomy
for thyrotoxicosis. Lancet (1971), 508.
- 66 MONTZ, R., R. HEHRMANN, G. DELLING, F. KUHLENCORD,
H. NOWAKOWSKI und C. SCHNEIDER:
47 Calcium kinetics in endocrine
osteopathies. Acta. Endocr. (Kbh)
Suppl. 177 (1973), 113.
- 67 MONTZ, R., R. HEHRMANN, C. SCHNEIDER, V. WIEBKE, K.H.
REICHSTEIN und M.H. SCHMITZ: Calcium-
stoffwechsel bei Hyperthyreose.
Radiologie 14 (1967), 166.

- 68 MURLEY, R.S. und P.M. PETERS: Inadvertent parathyroidectomy. Proc. r. soc. med. 54 (1961), 487.
- 69 NORDIN, B.E.C., D.A. SMITH, I. McFADYEN und S. JONSTON: The relation between urinary hydroxyproline and calcium balance in osteoporosis. Proc. R. soc. med. 60 (1967), 431.
- 69a NORDIN, B.E.C., R. FRASER: Assessment of urinary phosphate excretion. L (1960), 947.
- 70 PAHLKE, G., J.M. SCHMITT-RHODE und H. BARTELHEIMER: Biopische Knochenbefunde bei Hypothyreose. Klin. Wschr. 38 (1960), 919.
- 71 PARFITT, A.M. und C.E. DENT: Hyperthyroidism and hypercalcemia. Quart. j. med. 39 (1970), 171.
- 72 PROCKOPP, D.J. und K.I. KIVIRIKKO: Relationship of hydroxyproline excretion in urine to collagen metabolism. Ann. intern. med. 66 (1967), 1243.
- 72a RECKLINGHAUSEN, F. von: Die Fibrose oder deformierende Osteitis, die Osteomalacie und die osteoblastische Carcinose in ihrer gegenseitigen Beziehung. In: Festschrift für Rudolf Virchow, Reimer, Berlin 1891, 1-89.
- 73 REISERT, P.M.: Endokrin bedingte Osteoporosen. Med. klin. 61 (1966), 1021.
- 74 RICHTER, J. und J. OHLEN: Hyperthyreose und die Isoenzyme der alkalischen Phosphatase. Dtsch. med. Wschr. 96 (1971), 196.
- 75 ROTHENBERG, S. und P.D. READLEAF: Hypoparathyroidism and recurrent hyperthyroidism. Archs. intern. med. 104 (1959), 783.
- 76 SACK, H.: Isotopenuntersuchungen des Calcium- und Knochenstoffwechsels bei Systemerkrankungen des Skeletts. Radiologe 13 (1973), 125.
- 77 SMITH, R.W.: Dietary and hormonal factors in bone loss. Fed. proc. 26 (1967), 1737.

- 78 TWYXCROSS, R.G. und V. MARKS: Symptomatic hypercalcaemia in thyrotoxicosis. Brit. med. j. (1970), 701.
- 79 UEHLINGER, E.: Thyreogene Osteodystrophie bei inkretorisch aktivem metastasierendem kleinfollikulären Schilddrüsenadenom. Schweiz. med. Wschr. 87 (1957), 683.
- 80 VITALLI, H.P.: Knochenerkrankungen. Histologie und Klinik, Sandoz Monographien, Basel 1970, 84.
- 81 WALTER, K. und J. BRONNER: Endokrinologie in Schettler, G.: Innere Medizin Bd. II. 2. Auflage, Thieme, Stuttgart 1972, 416.
- 82 WAYNE, E.J.: Clinical and metabolic studies in thyroid disease. Brit. med. j. (1960) 78.
- 83 WILLS, M.R.: Mechanism of hypocalcaemia after thyroidectomy for thyrotoxicosis. Lancet (1970), 797.
- 84 ZWEYMÜLLER K. und H. JESSERER: Thyreotoxische Osteopathie Münch. med. Wschr. 115 (1973), 548.

Mein besonderer Dank gilt
Herrn Prov. Doz. Dr. Raith für die
Überlassung des Themas
und Fräulein E.Lipp und Herrn H.Kunert
für ihre moralische Unterstützung.

Lebenslauf

Am 10. August 1948 wurde ich in Hamburg geboren. Bis zu meinem neunten Lebensjahr lebte unsere Familie in Rade, einem kleinen Dorf bei Hamburg. Mein Vater ist selbständiger Holzkaufmann, meine Mutter Hausfrau. Ich habe zwei ältere Halbgeschwister, die schon früh das Haus verließen und eine jüngere Schwester. 1957 zogen wir nach Hamburg wo ich noch eineinhalb Jahre die Volksschule und dann neun Jahre ein humanistisches Gymnasium besuchte. 1968 bestand ich das Abitur und begann in Freiburg Medizin zu studieren. Nach dem Physikum 1970 zog ich nach München und schloß dort mein Medizinstudium 1974 ab. Die Famulaturzeit absolvierte ich in der I. medizinischen Universitätsklinik und in der Ambulanz der chirurgischen Universitätsklinik in München und in der Universitätskinderklinik in Brunn. Die Medizinalassistentenzeit leistete ich 1974/75 im Knappschafts Krankenhaus in Peißenberg/Obb. (vier Monate Chirurgie, zwei Monate innere Medizin) und in der I. medizinischen Universitätsklinik in München ab (je zwei Monate Gastroenterologie und Intensivstation und drei Monate Hämatologie).

